



**Sara Catarina da  
Silva Azevedo**

**Remoção de Poluentes Persistentes utilizando  
Sílica Modificada com Líquidos Iónicos**



**Sara Catarina da  
Silva Azevedo**

**Remoção de Poluentes Persistentes utilizando  
Sílica Modificada com Líquidos Iónicos**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Engenharia Química, realizada sob a orientação científica da Dr<sup>a</sup>. Mara Guadalupe Freire Martins, Investigadora Coordenadora do Departamento de Química, CICECO, da Universidade de Aveiro, e da Dr<sup>a</sup>. Isabel Maria Delgado Jana Marrucho Ferreira, Professora Associada do Instituto Superior Técnico da Universidade de Lisboa.

*Aos meus pais e irmãos...*

## **O júri**

Presidente

**Prof. Dr. Carlos Manuel Santos da Silva**

Professor auxiliar, Universidade de Aveiro

**Dr<sup>a</sup>. Liliana Sofia Carvalho Tomé**

Estagiária de Pós-Doutoramento, Universidade Nova de Lisboa

**Dr<sup>a</sup>. Mara Guadalupe Freire Martins**

Investigadora Coordenadora do Departamento de Química, CICECO, da Universidade de Aveiro

## **agradecimentos**

Neste trabalho, tive o privilégio e a oportunidade de conhecer e de trabalhar com muitas pessoas a quem tenho de agradecer por todo o apoio.

Em primeiro, gostaria de agradecer à Dra. Mara Freire e à Dra. Isabel pela orientação ao longo deste trabalho.

Um agradecimento especial ao Hugo Ferrão que me acompanhou em todas as fases deste trabalho, pela ajuda e disponibilidade em me ajudar em qualquer altura, pela simpatia e boa disposição que tornaram os dias mais divertidos.

Não podia deixar de agradecer também à Ana Maria e à Teresa pela apoio essencial em algumas partes do trabalho, pela simpatia em todo os dias e por tirarem parte do seu tempo para ajudar, explicar, sem elas não seria possível.

A todo o grupo Path, por me receberem da melhor forma, pela companhia e pela disponibilidade em ajudar em qualquer altura, um obrigado em especial à Rita, Maria, Mafalda, Manu, Márcia, Matheus, Judite, Juliana, Sara, Rafael, Seleza, Pedro, Clara, Eduarda e a todos que de alguma forma contribuíram e ajudaram à realização deste trabalho.

Também tenho de agradecer aos amigos que estiveram sempre lá, não só ao longo deste trabalho mas ao longo de todo o meu percurso académico, ao Samu, Ana Rute, Dina e a Cláudia.

Um agradecimento especial ao Tiago que me apoiou nos momentos bons e nos menos bons, mas que esteve sempre lá para me ajudar.

Por fim, queria agradecer à minha família, aos meus pais, irmãos, cunhados e aos meus sobrinhos por serem a minha inspiração para conseguir terminar esta etapa.

## palavras-chave

Anti-inflamatórios Não-Esteroides, Poluentes Persistentes, Remoção, Líquidos Iônicos, Sílica Modificada

## resumo

Nos últimos anos tem-se observado um aumento significativo no consumo de compostos farmacêuticos. Uma vez que estes compostos não são totalmente metabolizados pelo organismo humano, grande parte acaba por ser excretada para o meio ambiente. Os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) são os medicamentos mais abundantemente detetados no meio aquoso. Entre estes encontram-se o diclofenaco, o naproxeno e o cetoprofeno, classificados como micropoluentes persistentes, sendo detetados em concentrações entre  $\text{ng.L}^{-1}$  e  $\mu\text{g.L}^{-1}$  em estações de tratamento de águas residuais, em esgotos e em água potável. Uma vez que os métodos designados tradicionais não conseguem remover na totalidade este tipo de compostos do meio aquático, torna-se necessário o desenvolvimento de técnicas de tratamento mais avançadas para a remoção destes poluentes. Desta forma, o principal objetivo da tese apresentada consiste na utilização de sílica modificada com líquidos iónicos (LIs) como materiais eficientes para a remoção de AINEs.

Inicialmente, preparou-se sílica modificada com o LI cloreto de 1-propil-3-metilimidazólio, e procedeu-se à caracterização do material. Após a síntese, estudaram-se as variáveis que influenciam a eficiência de adsorção do material para o diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno. Neste contexto, realizou-se um estudo da cinética de adsorção e determinou-se o tempo necessário para se alcançarem eficiências de extração máximas, seguido de um planeamento fatorial do tipo  $2^2$  para cada fármaco, considerando como variáveis a concentração de AINEs e a razão sólido-líquido (razão de massa de sílica modificada com LI e volume da solução aquosa de AINEs), permitindo determinar as condições ótimas de eficiência de adsorção da sílica modificada. Para o diclofenaco obteve-se uma eficiência de adsorção máxima de 94,7% para uma concentração de fármaco de  $0,03 \text{ g.L}^{-1}$  e uma razão sólido-líquido de 0,85. Para o naproxeno e cetoprofeno obteve-se, respetivamente, 77,0% e 34,5% de eficiência de adsorção para soluções aquosas com concentrações de  $0,018 \text{ g.L}^{-1}$  e uma razão sólido-líquido de 1,8. Visando a aplicação do material em estudo no tratamento de águas residuais e água potável, preparou-se uma coluna ( $1,5 \text{ cm} \times 1,4 \text{ cm}$ ) com enchimento de sílica modificada (0,085 g), demonstrando este ser um método mais rápido e eficaz, onde se atingiu a remoção total do fármaco em estudo (volume total de 100 mL de uma solução aquosa com uma concentração de  $0,02 \text{ g.L}^{-1}$  de diclofenaco). Por fim, realizaram-se ensaios de regeneração da coluna onde se alcançaram resultados promissores.



**keywords**

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, Persistent Pollutants, Removal, Ionic Liquids, Modified Silica

**Abstract**

In the past few years it has been observed a worldwide increase on the consumption of pharmaceutical compounds. Since these compounds are not fully metabolized by the human body, they are inevitably excreted into the environment. The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most abundant drugs detected in aqueous environments. Among them, diclofenac, naproxen and ketoprofen, known as persistent micropollutants, were already detected in concentrations ranging between  $\text{ng.L}^{-1}$  and  $\mu\text{g.L}^{-1}$  in wastewater treatment plants, sewers and drinking water. Taking into account that traditional treatment methods are not able to completely remove this type of compounds from aqueous media, it is required the development of more advanced treatment techniques. Thus, the main objective of the present thesis consists on the use of modified silica with ionic liquids (ILs) as an efficient adsorbent material for NSAIDs.

Initially, modified silica with the IL 1-propyl-3-methylimidazolium chloride was prepared, and further characterized. After the synthesis, several variables which may influence the adsorption efficiency of the material for diclofenac, naproxen and ketoprofen, were investigated. In this context, the adsorption kinetics was determined and the time which allows the maximum removal of NSAIDs from aqueous solutions identified, followed by a  $2^2$  factorial planning study considering the following variables: concentration of NSAIDs and solid-liquid ratio (mass of modified silica with IL per volume of the aqueous solution containing NSAIDs). For diclofenac, it was obtained a maximum adsorption efficiency of 94.7% for a drug concentration of  $0.03 \text{ g.L}^{-1}$  and a solid-liquid ratio of 0.85. For naproxen and ketoprofen, it was obtained, respectively, 77.0% and 34.5% of adsorption efficiency with a drug concentration of  $0.018 \text{ g.L}^{-1}$  and a solid-liquid ratio of 1.8. In order to apply the studied material in the treatment of wastewater and drinking water, it was prepared a column ( $1.5 \text{ cm} \times 1.4 \text{ cm}$ ) filled with modified silica ( $0.085 \text{ g}$ ), which proved to be a faster and more effective method, with the total removal of the drug studied (for a total volume of  $100 \text{ mL}$  of an aqueous solution containing  $0.02 \text{ g.L}^{-1}$  of diclofenac). Finally, some studies on the column regeneration were conducted, for which promising results were obtained.





# Índice

<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Contextualização.....	3
1.2. Métodos de Tratamento para Poluentes Persistentes .....	4
1.3. Anti-Inflamatórios Não-Esteroides .....	8
1.4. Líquidos Iônicos.....	11
<b>Procedimento Experimental.....</b>	<b>15</b>
2.1. Materiais.....	17
2.2. Preparação e Caracterização de Sílica Modificada com LI.....	17
2.3. Cinéticas de adsorção .....	19
2.4. Planejamento Fatorial.....	20
2.5. Adsorção em Coluna .....	21
2.6. Avaliação de Troca Iônica.....	22
<b>Resultados .....</b>	<b>23</b>
3.1. Caracterização da sílica modificada com LI.....	25
3.2. Cinética de adsorção .....	26
3.3. Planejamento Fatorial.....	32
3.4. Variação de pH .....	41
3.5. Adsorção em Coluna .....	42
<b>Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>Referências.....</b>	<b>49</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>57</b>
A. Curvas de Calibração .....	59
B. Eficiência de adsorção do material para AINES .....	61
C. Exemplos de Cálculo para a Determinação do Ponto Ótimo .....	68
C.1. Diclofenaco.....	68
C.2. Cetoprofeno .....	69



## Lista de tabelas

<b>Tabela 1.</b> Métodos de tratamento para poluentes persistentes em águas residuais .....	4
<b>Tabela 2.</b> Propriedades físico-químicas do diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno [58] .....	10
<b>Tabela 3.</b> Propriedades dos compostos em estudo [6].....	11
<b>Tabela 4.</b> Planeamento fatorial $2^2$ .....	20
<b>Tabela 5.</b> Análise elementar de carbono, hidrogénio e azoto de sílica ativada, [SiI][C <sub>3</sub> ]Cl e [SiI][C <sub>3</sub> C <sub>1</sub> im]Cl.....	25
<b>Tabela 6.</b> Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial $2^2$ para a adsorção do material para o diclofenaco .....	33
<b>Tabela 7.</b> Coeficientes de regressão do planeamento fatorial $2^2$ do diclofenaco .....	34
<b>Tabela 8.</b> Tabela ANOVA do planeamento fatorial $2^2$ para a adsorção do material para o diclofenaco .....	34
<b>Tabela 9.</b> Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial $2^2$ para a adsorção do material para o naproxeno. ....	36
<b>Tabela 10.</b> Coeficientes de regressão do planeamento fatorial $2^2$ do naproxeno.....	37
<b>Tabela 11.</b> Tabela ANOVA do planeamento fatorial $2^2$ para adsorção do material para o naproxeno .....	37
<b>Tabela 12.</b> Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial $2^2$ para adsorção do material para o cetoprofeno .....	38
<b>Tabela 13.</b> Coeficientes de regressão do planeamento fatorial $2^2$ do cetoprofeno.....	39
<b>Tabela 14.</b> Tabela ANOVA do planeamento fatorial $2^2$ para adsorção do material para o cetoprofeno.....	39
<b>Tabela 15.</b> Variação do pH e respetivas eficiências de adsorção para o diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno.....	41
<b>Tabela 16.</b> Valores de eficiência de adsorção do material para diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno ao longo do tempo .....	61
<b>Tabela 17.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) do material em função da concentração do diclofenaco. ....	62
<b>Tabela 18.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) do material para o diclofenaco em função da razão sólido-líquido. ....	62
<b>Tabela 19.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EA <sub>Nap</sub> ) do material em função da concentração do naproxeno. ....	63
<b>Tabela 20.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EA <sub>Nap</sub> ) do material para o naproxeno em função da razão sólido-líquido. ....	63

<b>Tabela 21.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EAC <sub>et</sub> ) do material em função da concentração do cetoprofeno.....	64
<b>Tabela 22.</b> Valores de eficiência de adsorção (%EAC <sub>et</sub> ) do material para o cetoprofeno em função da razão sólido-líquido.....	65
<b>Tabela 23.</b> Valores do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> do diclofenaco. ....	65
<b>Tabela 24.</b> Valores do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> do naproxeno .....	66
<b>Tabela 25.</b> Valores do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> do cetoprofeno.....	66
<b>Tabela 26.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) em função do volume de eluente com concentrações de diclofenaco de 0,02 g.L <sup>-1</sup> e 0,2 g.L <sup>-1</sup> . ....	67

## Lista de figuras

<b>Figura 1.</b> Estrutura química do A) diclofenaco, B) naproxeno e C) cetoprofeno. ....	9
<b>Figura 2.</b> Curvas de dissociação de diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno em função do pH.[59] 10	
<b>Figura 3.</b> Estrutura química dos cátions e aniões comuns em líquidos iônicos. ....	12
<b>Figura 4.</b> Reações químicas de modificação da sílica com líquido iônico.[60].....	18
<b>Figura 5.</b> Adsorção em coluna com enchimento de [Sil][C <sub>3</sub> C <sub>1</sub> im]Cl.....	21
<b>Figura 6.</b> SEM das partículas de sílica modificada com LI.....	26
<b>Figura 7.</b> Eficiência de adsorção (% EA <sub>AINEs</sub> ) ao longo do tempo para o diclofenaco (●), naproxeno (◆) e do cetoprofeno (▲), utilizando a [Sil][C <sub>3</sub> C <sub>1</sub> im]Cl.....	27
<b>Figura 8.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) do material em função da concentração do diclofenaco. ....	28
<b>Figura 9.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) do material para o diclofenaco em função da razão sólido-líquido.....	29
<b>Figura 10.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Nap</sub> ) do material em função da concentração do naproxeno. ....	30
<b>Figura 11.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Nap</sub> ) do material para o naproxeno em função da razão sólido-líquido.....	30
<b>Figura 12.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Cet</sub> ) do material em função da concentração do cetoprofeno.....	31
<b>Figura 13.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Cet</sub> ) do material para o cetoprofeno em função da razão sólido-líquido.....	32
<b>Figura 14.</b> Valores previstos de eficiência de adsorção do material para o diclofenaco em função dos valores observados.....	35
<b>Figura 15.</b> Superfícies de resposta e de contorno do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> no diclofenaco.....	35
<b>Figura 16.</b> Valores previstos de eficiência de adsorção do material para o naproxeno em função dos valores observados.....	37
<b>Figura 17.</b> Superfícies de resposta e de contorno do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> do naproxeno. ....	38
<b>Figura 18.</b> Valores previstos de eficiência de adsorção da matéria para o cetoprofeno em função dos valores observados.....	40
<b>Figura 19.</b> Superfícies de resposta e de contorno do planeamento fatorial 2 <sup>2</sup> com o cetoprofeno...40	
<b>Figura 20.</b> Esquema das dimensões da adsorção em coluna, volume, massa de sílica com LI e concentrações de diclofenaco estudadas. ....	42
<b>Figura 21.</b> Eficiência de adsorção (%EA <sub>Dic</sub> ) em função do volume de eluente com concentrações de diclofenaco de 0,02 g.L <sup>-1</sup> (◆) e 0,2 g.L <sup>-1</sup> (◆).....	43

<b>Figura 22.</b> Eficiência de adsorção do material para o diclofenaco (% $EA_{Dic}$ ), antes e após a passagem da solução aquosa a diferentes valores de pH: A) pH = 2, B) pH = 4, C) pH = 8, e D) pH = 10. ....	44
<b>Figura 23.</b> Reta de calibração para o diclofenaco. ....	59
<b>Figura 24.</b> Reta de calibração para o naproxeno. ....	59
<b>Figura 25.</b> Reta de calibração para o cetoprofeno. ....	60

## Lista de símbolos

$\%EA_{\text{AINES}}$  – Eficiência de adsorção do material para anti-inflamatórios não esteroides (%);

$\%EA_{\text{Dic}}$  – Eficiência de adsorção do material para o diclofenaco (%);

$\%EA_{\text{Nap}}$  – Eficiência de adsorção do material para o naproxeno (%);

$\%EA_{\text{Cet}}$  – Eficiência de adsorção do material para o cetoprofeno (%);

$[\text{AINES}]_{\text{ini}}$  – Concentração inicial dos anti-inflamatórios não esteroides ( $\text{g.L}^{-1}$ );

$[\text{AINES}]_{\text{final}}$  – Concentração final dos anti-inflamatórios não esteroides ( $\text{g.L}^{-1}$ );

$[\text{Dic}]$  – Concentração do diclofenaco ( $\text{g.L}^{-1}$ );

$[\text{Nap}]$  – Concentração do naproxeno ( $\text{g.L}^{-1}$ );

$[\text{Cet}]$  – Concentração do cetoprofeno ( $\text{g.L}^{-1}$ );

$\lambda$  – Comprimento de onda (nm).





## **Lista de abreviaturas**

Dic – Diclofenaco;

Nap – Naproxeno;

Cet – Cetoprofeno;

LIs – Líquidos iônicos;

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides;

ETARs – Estações de tratamento de águas residuais;

IFAs – Ingredientes farmacêuticos ativos;

[Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl – Sílica modificada com cloreto de 1-propil-3-metilimidazólio;

R (S/L) – Razão sólido-líquido;

C - Concentração;

V – volume;

t – tempo;

R<sup>2</sup> – Coeficiente de regressão.



**1.**

---

**Introdução**



### 1.1. Contextualização

Na última década tem-se observado uma preocupação crescente com os ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs), principalmente depois destes terem sido identificados em estações de tratamentos de esgotos, estações de tratamento de águas residuais (ETARs) e em águas superficiais.[1-3] A população mundial tem vindo a consumir uma maior quantidade de produtos farmacêuticos, o que levou a uma melhoria significativa nas suas condições de vida. Estima-se que nos países industrializados exista um consumo anual per capita entre 50 a 150 g de fármacos.[6] No entanto, este aumento no consumo de produtos farmacêuticos tem resultado na sua acumulação no meio ambiente, quer pela excreção de produtos que não foram totalmente metabolizados pelo ser humano quer pelo simples descarte de medicamentos não consumidos.[3,4] Por outro lado, estima-se que até cerca de metade dos efluentes da indústria farmacêutica produzidos em todo o mundo são depositados diretamente nas águas residuais, sem qualquer tipo de tratamento.[9] Hoje em dia, neste tipo de indústria, o maior custo nos fármacos advém das impurezas presentes no medicamento, o que leva a indústria farmacêutica a utilizar água ultrapura na produção e a não reutilizar qualquer água proveniente de subprocessos.[3,4]

Os compostos farmacêuticos ativos são moléculas complexas com diferentes funcionalidades e propriedades com elevada resistência à degradação, sendo denominados por poluentes persistentes.[2,8] A maior parte dos IFAs são agentes mutagénicos, cancerígenos e endócrinos e têm sido detetados em concentrações entre  $\text{ng.L}^{-1}$  e  $\mu\text{g.L}^{-1}$  nos efluentes de estações de tratamento de esgotos e nas ETARs.[5] As ETARs foram projetadas para reduzir a poluição da água de forma a minimizar os seus impactos na saúde e no meio ambiente. No entanto, estas não foram diretamente projetadas para a remoção de IFAs.[1,2] Assim, estes compostos são introduzidos constantemente e acumulados no meio ambiente.

A presença de IFAs nas águas residuais foi identificada na década de 1960 nos Estados Unidos e na Europa, mas só na década de 1990 é que os potenciais riscos associados à presença de fármacos nas águas residuais se tornou motivo de preocupação.[9] Nos últimos tempos, têm surgido novos avanços nos métodos analíticos que confirmaram a presença de compostos farmacêuticos em diferentes locais, tais como em estações de tratamento, nas águas superficiais, em lençóis de água e até em água

potável.[2,10,57] Diversos estudos sugerem que a presença de fármacos varia consoante as doenças locais, os hábitos de tratamento, e ainda com os perfis de mercado.[11]

Os compostos farmacêuticos ativos detetados em meio aquoso com mais relevância são os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), anti-inflamatórios esteroides (AIEs), antidepressivos, anti-convulsionantes, medicamentos para a asma e doenças alérgicas, anti-hipertensivos, bloqueadores  $\beta$ , antibióticos e estrogénios.[8,15] Em particular, os compostos maioritariamente detetados em águas superficiais pertencem à classe dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), designados por micropoluentes uma vez que se encontram em concentrações que podem chegar à ordem dos  $\mu\text{g.L}^{-1}$ . [7] Diversos estudos demonstram que mesmo em pequenas concentrações estes micropoluentes têm revelado efeitos tóxicos nos peixes, pelo que é também necessário perceber e estudar os efeitos crónicos destas misturas nos organismos aquáticos.[3,16,17,56]

Em Portugal, foi efetuado um estudo sobre a presença de compostos farmacêuticos ativos em cinco ETARs, onde foram detetadas concentrações destes compostos entre  $50 \text{ ng.L}^{-1}$  a  $100 \mu\text{g.L}^{-1}$ . Os compostos maioritariamente identificados foram os AINEs, dos quais se destacam o cetoprofeno e o diclofenaco.[15]

## 1.2. Métodos de Tratamento para Poluentes Persistentes

Os processos de tratamento utilizados para tratar as águas residuais encontram-se divididos em processos de tratamento biológico, processos avançados e processos de oxidação avançados (Tabela 1).

**Tabela 1.** Métodos de tratamento para poluentes persistentes em águas residuais

<b>Processos de tratamento biológico</b>	<b>Processos avançados</b>	<b>Processos de oxidação avançados</b>
- Tratamento aeróbio	- Tecnologia de membranas	- Ozonização
- Tratamento anaeróbio	- Carvão ativado	- Reações de Fenton
		- Fotocatálise
		- Cloração
		- Perozonificação

Os processos de tratamento biológico são os mais utilizados no tratamento das águas residuais. No entanto, vários estudos têm revelado que os métodos de tratamento biológico tradicionais que utilizam microrganismos não são eficientes na remoção da maioria dos fármacos, pelo facto destes serem constituídos por moléculas com estrutura química complexa.[8,21] Os métodos biológicos podem subdividir-se em tratamentos aeróbios ou anaeróbios. Nestes tratamentos aeróbios ou anaeróbios são utilizados microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e *P. pseudomallei* que mostraram eficiente degradação quando utilizados em águas residuais fenólicas. [18] No tratamento aeróbio são utilizadas técnicas de lamas ativadas, reator descontínuo de membranas e sequência de reatores em descontínuo. No tratamento anaeróbio incluem-se o reator de lamas anaeróbio, reator de filme anaeróbio e ainda filtros anaeróbios.[18-20]

O método mais utilizado para o tratamento das águas residuais e que apresenta um custo capital inferior a métodos de tratamento avançados é o processo de lamas ativadas com elevado tempo de retenção hidráulica.[9] Contudo, este tipo de processo requer um grande consumo energético uma vez que produz grandes quantidades de lamas e podem existir problemas operacionais relacionados com aparecimento de cor ou formação de espumas. A eficiência deste processo é influenciada por diversos fatores, incluindo o tempo de retenção hidráulica, pH, temperatura, oxigénio dissolvido (OD), carga orgânica, comunidade microbiana, presença de toxinas ou de substâncias recalcitrantes, entre outros.[9,17] Alguns estudos demonstraram que a eficiência do processo depende fortemente do composto sob investigação.[22] Este método é muito eficaz para a remoção do ibuprofeno, naproxeno, bezafibrato e estrogénios, enquanto a sua eficiência de remoção é mais limitada para o sulfametoxalato, carbamezapina e diclofenaco.[22]

Em relação ao reator descontínuo de membranas, este pode substituir o método tradicional de lamas ativadas devido à sua eficácia na remoção da massa orgânica ou poder operar como uma combinação entre ambos os processos. No entanto, como os poros das membranas são normalmente de maiores dimensões que os fármacos, este processo não consegue reter alguns compostos.[23] A sequência de reatores descontínuos é um processo de tratamento de lamas ativadas projetado para trabalhar em condições de estado não-estacionário, onde é apenas necessário um tanque para ocorrer a sedimentação e o arejamento, e onde não existe retorno de lamas.[9]



O processo de tratamento anaeróbio tem como principais vantagens conseguir tratar um maior volume de efluentes e com um menor consumo energético do que o tratamento aeróbio. A quantidade de lamas produzida assim como o custo de operações são também inferiores, e existe a possibilidade de recuperação de produtos secundários (biometano), tornando este processo economicamente mais favorável. A principal desvantagem dos processos anaeróbios é o facto de não conseguirem remover de forma eficaz todos os produtos farmacêuticos das águas residuais.[9,17]

Como já foi referido anteriormente, os processos de tratamento convencionais não conseguem remover os fármacos das águas residuais na sua totalidade. Deste modo, torna-se necessário desenvolver outras tecnologias de tratamento mais eficientes e específicas para este tipo de compostos de forma a remover uma maior quantidade de fármacos presentes em efluentes aquosos. Existem alguns tratamentos avançados, tais como a tecnologia de membranas e carvão ativado [18], considerados como tratamento primário ou pré-tratamento, pois permitem acelerar a remoção de poluentes, tais como IFAs, tornado um dos tipos de tratamento descritos anteriormente mais eficiente.

A tecnologia de membranas inclui a microfiltração, ultra filtração, nano filtração (NF), osmose reversa (OR), eletrodialise reversa, bioreator de membranas e a combinação de membranas em série.[24] Radjenovic et al.[23] utilizaram a NF e OR no tratamento em grande escala de água potável com alta eficiência de remoção (> 85%) para vários produtos farmacêuticos, nomeadamente hidroclorotiazido, cetoprofeno, diclofenaco, proprilfenozono e carbamazepina.

A técnica de carvão ativado é utilizada na remoção de contaminante naturais e orgânicos. Pode ser utilizado na forma de carvão ativado granular (CAG) ou em pó (CAP).[25] Snyder et al. [24] utilizou uma escala piloto de CAP, conseguindo remover 19 dos 26 compostos farmacêuticos ativos com 90% de eficiência. No entanto, há que ter em consideração as dificuldades na separação do carvão ativado da água, pelo que é necessário ter em conta as considerações ambientais e custos adicionais que advêm deste tipo de tratamento.[9]

Um outro método utilizado para tratar águas residuais utiliza processos de reações oxidativas, onde se promove a transformação de poluentes em compostos mais biodegradáveis e mais fáceis de tratar pelos métodos tradicionais. Para este processo são necessários agentes químicos oxidantes como o ozono, peróxido de hidrogénio, metais de

transição e ainda metais de oxidação. Também é necessário uma fonte de energia que pode ser radiação na gama ultravioleta-visível, corrente elétrica, radiação-gama e ultra-sons. Este tipo de processo tem um elevado custo devido aos produtos químicos utilizados e à energia necessária, o que torna difícil a sua implementação em grande escala. Os processos das reações oxidativas incluem a ozonização, reações de Fenton, fotocatalise, cloração e peroxonização.[9,17]

O processo de ozonização traduz-se na formação de radicais  $\text{OH}^\cdot$  devido à degradação do ozono na água, e era inicialmente utilizado e aplicado no tratamento de águas devido às suas propriedades de desinfecção e esterilização. Hoje em dia, tem sido estudado o seu efeito no tratamento de águas contaminadas com fármacos.[8] Huber et al. [26] reportou a utilização de  $2 \text{ mg.L}^{-1}$  de ozono para oxidar alguns fármacos (diclofenaco e sulfametoxalato), com uma eficiência de degradação entre 90% e 99%. Uma das principais desvantagens deste processo é que alguns compostos não são mineralizados mas apenas modificados, o que pode originar substâncias mais tóxicas do que as originais.[9,54]

As reações de Fenton envolvem reações do peróxido de hidrogénio na presença de ferro com consequente formação de radicais hidroxilo, na presença de luz ultravioleta/luz solar para promover a redução do Fe (III) para Fe (II). O tratamento de águas recorrendo a foto-Fenton foi estudado por Ravina et al.[13], demonstrando a completa degradação do diclofenaco e dos seus intermediários.

A fotocatalise é uma reação fotoquímica que por ação de catalisadores como  $\text{TiO}_2$  ou reagentes de Fenton permitem que a reação ocorra de forma mais rápida. O  $\text{TiO}_2$  tem um preço relativamente acessível e seria reciclável em aplicações industriais quando fixado em filmes, reduzindo as quantidades de  $\text{TiO}_2$  requeridas.[9] As principais desvantagens associadas a este processo encontram-se na dificuldade de escolher o tipo e a geometria do reator, o fotocatalisador, comprimento de onda da radiação e ainda a utilização de energia de forma otimizada para a sua aplicação em larga escala. Segundo Ikehata et al.[27] é possível remover completamente  $43 \text{ mg.L}^{-1}$  de diclofenaco utilizando  $0,2 \text{ g.L}^{-1}$  de  $\text{TiO}_2$  durante 200 minutos.

A cloração utiliza cloro gasoso e hipoclorito de sódio. O seu tempo de ação depende da concentração de cloro utilizado, do tipo de agentes patogénicos presentes, pH e ainda da temperatura da água.[28] Simazaki et al.[29] demonstrou que os anti-inflamatórios não esteroides se decompunham com a adição de hipoclorito de sódio, com

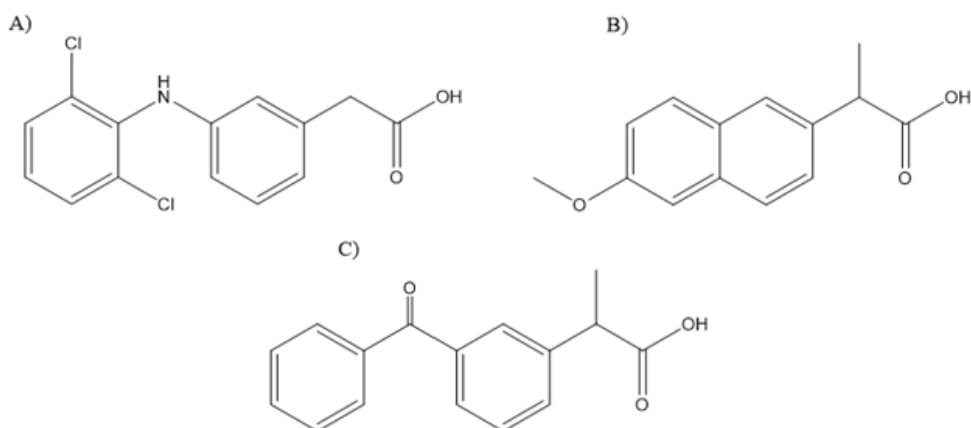
um tempo de reação de 24 h. Demonstrou-se uma eficiência de degradação de 70% para o diclofenaco e naproxeno, e de 20% para o ibuprofeno e cetoprofeno.[28,29]

A peroxonificação combina a utilização de peróxido de hidrogénio e de ozono, onde a base conjugada do  $H_2O_2$ , em concentrações baixas, aumenta a taxa de decomposição do  $O_3$  em radicais hidroxilo.[9] Este processo tem sido utilizado com sucesso no tratamento de efluentes derivados da produção da penicilina.[9] Estudos à escala laboratorial demonstraram também a capacidade deste processo para a degradação do naproxeno (94%) e para o cetoprofeno (70%).[8]

Recentemente, Dinis et al. [31] e Almeida et al.[32] utilizaram sistemas do tipo líquido-líquido constituídos por líquidos iónicos (LIs) como forma de remover e concentrar estrogénios e fluoroquinolonas, respetivamente, de águas residuais. A principal vantagem da utilização de LIs na formação de sistemas bifásicos aquosos baseia-se na possibilidade de adaptação das fases polarizadas e afinidade por uma combinação apropriada dos iões dos líquidos iónicos. Como resultado, o desempenho superior deste sistema é bem ilustrado pelas suas eficiências de extração e seletividades. Por outro lado, a maioria dos sistemas são compostos de LIs e sais inorgânicos de alta densidade de carga o que levou a algumas preocupações ambientais. Desta forma, o uso de LIs tem vindo a surgir como uma alternativa eficiente para a remoção de IFAs.

### **1.3. Anti-Inflamatórios Não-Esteroides**

Vários estudos indicam que a classe de compostos mais extensamente encontrados nas águas residuais são os anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs). Estes produtos farmacêuticos são utilizados para tratar sintomas como a inflamação, febre e dores. Nesta classe de compostos destacam-se o diclofenaco, cetoprofeno e naproxeno (Figura 1) que foram frequentemente detetados e reportados em vários estudos em águas residuais como micropoluentes.[10-12,16,47] As suas propriedades físico-químicas estão reportadas na Tabela 2.



**Figura 1.** Estrutura química do A) diclofenaco, B) naproxeno e C) cetoprofeno.

O diclofenaco (ácido 2-{2-[(2,6-diclorofenil)amino]fenil}acético), por exemplo, é um fármaco muito utilizado no tratamento de inflamação ocular, artrite reumatoide e dor moderada. A dosagem diária típica deste fármaco varia entre 75 a 150 mg e cerca de 65% da dosagem oral é excretada pela urina.[6] Este fármaco já foi detetado em água para consumo humano com concentrações na ordem dos 10 ng.L<sup>-1</sup>. [6] O diclofenaco foi incluído na lista de vigilância da União Europeia (UE) na Diretiva de 2013/39/EU [48] referentes às substâncias prioritárias no domínio da política das águas.[49] Segundo esta diretiva são identificadas as substâncias que, relativamente à informação disponível, apresentem “risco significativo, a nível da União, para o meio aquático”, as quais devem ser monitorizadas em todos os Estados-Membros da UE ao longo de quatro anos.[48-50]

O naproxeno [(S)-2-(6-metoxi-2-naftil)propanoico] é indicado para o tratamento da artrite reumatoide, osteoartrite e tendinite. Também é utilizado no alívio da febre e da dor ligeira e moderada. Nas águas residuais já foram detetados valores elevados deste fármaco, cerca de 5,22 µg.L<sup>-1</sup>. [51] Aproximadamente 95% do fármaco é excretado pela urina e os restantes 5% são excretados pelas fezes. O tempo de meia vida dos metabolitos do naproxeno é de aproximadamente de 12 h.[58]

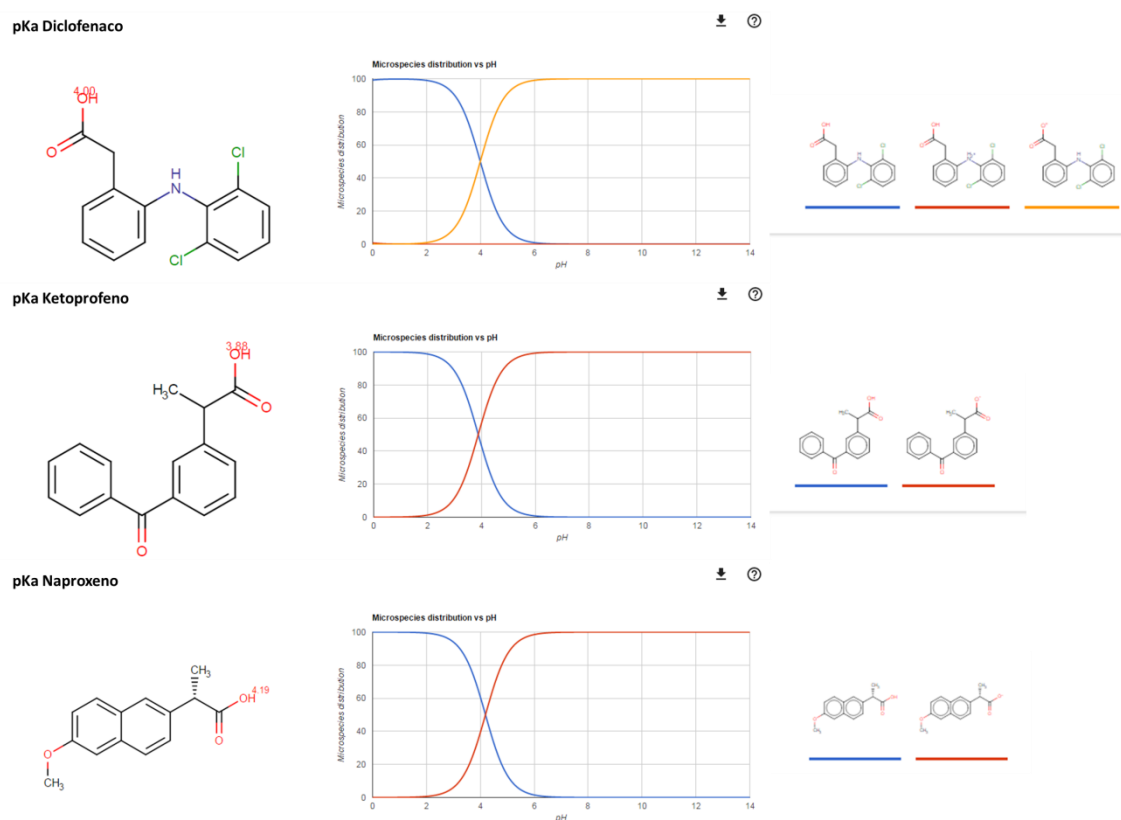
O cetoprofeno (ácido (RS)-2-(3-benzoil-fenil)propanoico) é um composto com características semelhantes ao diclofenaco e é utilizado no tratamento de artrite reumatoide, osteoartrite e no alívio de dor moderada. Este fármaco também é muito utilizado na medicina veterinária.[58] Cerca de 80% da dose administrada nos humanos é excretada

pela urina num período de 24 h. Este fármaco também tem sido detetado em elevados valores nas águas residuais, cerca de  $1,62 \mu\text{g.L}^{-1}$ . [51]

**Tabela 2.** Propriedades físico-químicas do diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno [58]

	Diclofenaco	Naproxeno	Cetoprofeno
<b>Fórmula molecular</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2$	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_3$
<b>Massa Molecular (<math>\text{g.mol}^{-1}</math>)</b>	296,15	230,26	254,28
<b>Solubilidade em água a 298 K (<math>\text{mg.dm}^3</math>)</b>	2,37	15,9	51(a 22 °C)

Estes três fármacos descritos podem estar na sua forma protonada ou desprotonada, dependendo do pH do meio e/ou condições ambientais. A Figura 2 mostra a distribuição das várias espécies em função do pH e as respetivas constantes de dissociação ( $\text{pK}_a$ ) de cada fármaco. [3]



**Figura 2.** Curvas de dissociação de diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno em função do pH. [59]

A Tabela 3 apresenta algumas propriedades dos compostos em estudo onde se inclui a constante de dissociação ( $pK_a$ ), o coeficiente de distribuição em octanol-água ( $\text{Log } K_{ow}$ ), o coeficiente de sorção orgânica à base de carbono ( $\text{Log } K_{oc}$ ) e o coeficiente de distribuição sólido-líquido ( $\text{Log } K_d$ ).[10]

**Tabela 3.** Propriedades dos compostos em estudo [6]

<b>Compostos</b>	<b><math>pK_a</math></b>	<b><math>\text{Log } K_{ow}</math></b>	<b><math>\text{Log } K_{oc}</math></b>	<b><math>\text{Log } K_d</math></b>
Diclofenaco	4,14	4,51	2,20-3,42	1,26-2,18
Naproxeno	4,2	3,2	2,00-3,00	1,03-1,71
Cetoprofeno	3,88	3,12-3,16		

Existe toda uma diversidade de características e aspetos que podem influenciar e dificultar a remoção de poluentes considerados persistentes das águas residuais pelos métodos tradicionais. A eficiência de remoção de compostos farmacêuticos por estes métodos nas estações de tratamento das águas residuais varia consoante o tipo de fármaco.[52,53] Relativamente ao diclofenaco, a percentagem de remoção numa ETAR é de aproximadamente 34,6 %, para o cetoprofeno é de 31,1% e para o naproxeno é de 81,6%. [53]

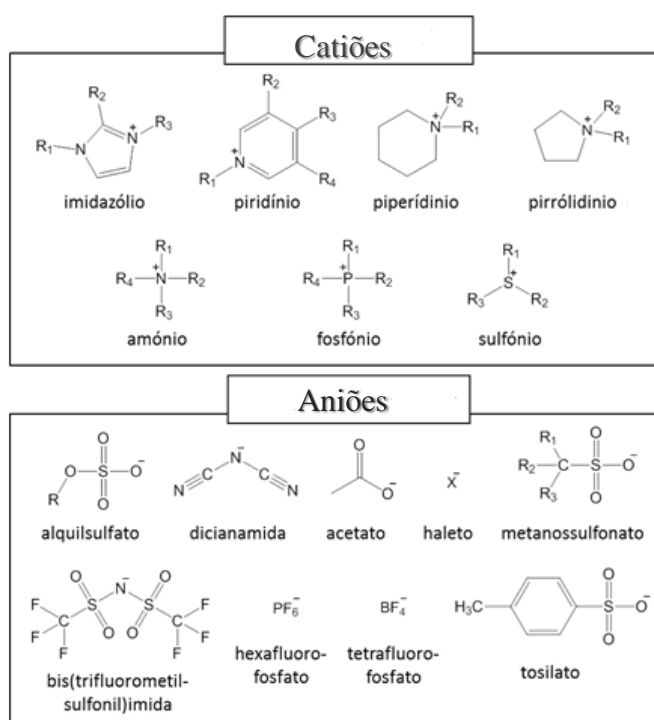
#### **1.4. Líquidos Iónicos**

Dado que nenhuma das tecnologias convencionais é capaz de remover completamente todas os compostos farmacêuticos, existe uma necessidade de se desenvolver novos processos tecnológicos de tratamento de águas residuais. A maioria combinam técnicas convencionais e materiais alternativos, como os líquidos iónicos (LIs), que conferem desempenhos superiores quando comparados com os processos tradicionalmente utilizados.[30,31]

Os LIs são saís atualmente reconhecidos por apresentarem excelentes propriedades e características como solventes não moleculares, nomeadamente uma pressão de vapor desprezável, elevada estabilidade térmica e química, ponto de fusão inferior a 100°C, e a possibilidade de se manipularem as suas propriedades físico-químicas por combinações

simples e adequadas de catião-anião.[13,33-36,43] Estas características conduziram a que os LIs sejam considerados como uma alternativa promissora aos solventes orgânicos comuns utilizados pela indústria, nomeadamente na síntese orgânica[35], eletroquímica [36], e em processos de separação.[37]

Os LIs podem ser constituídos por catiões e aniões com uma elevada diversidade estrutural, permitindo que estes possam interagir com outros solventes e solutos por interações eletrostáticas, ligações por pontes de hidrogénio, ligações  $\pi$ - $\pi$  e interações dispersivas.[38] Os líquidos iónicos são normalmente constituídos por catiões orgânicos de grande dimensões (ex: imidazólio, piridínio, piperídínio, pirrólidínio, amónio, fosfónio e sulfónio) e aniões que podem ser inorgânicos ou orgânicos (ex:  $\text{Cl}^-$ ,  $[\text{PF}_6]^-$  (hexafluorofosfato),  $[\text{BF}_4]^-$  (tetrafluorofosfato) e  $[\text{NTf}_2]^-$  (bis(trifluorometilsulfonil)imida)). Alguns exemplos das estruturas químicas dos LIs encontram-se representados na Figura 1.



**Figura 3.** Estrutura química dos catiões e aniões comuns em líquidos iónicos.

Os LIs apresentam propriedades físicas e químicas únicas e tem sido amplamente estudadas para processos onde a eficiência de extração e seletividade são pontos fulcrais.[37,40] Devido às suas características, os LIs têm sido aplicados com sucesso em processos de separação, nomeadamente como fases estacionárias em adsorção gasosa e

líquida, eletroadsorção capilar e microextração em fase sólida.[37] A extração em fase sólida tem sido desenvolvida como uma alternativa à extração do tipo líquido-líquido, dado que esta última pode apresentar vários problemas, como a não total separação das fases e contaminação cruzada das mesmas.[41]

Relativamente à extração por adsorção em fase sólida, é necessário otimizar todas as condições recorrendo muitas vezes a testes experimentais, como o estudo das isotérmicas de adsorção, onde se consideram as interações entre o adsorvente e adsorvato.[41] Na última década foram registados avanços na imobilização covalente de líquidos iónicos em materiais, o que tem conduzido a materiais com maior performance de adsorção e seletividade.[37,42]

Um estudo publicado sobre materiais modificados com LIs consistiu na preparação de sílica modificada com LIs (cloretos de *N*-metilimidazólio) para a extração de três compostos de valor acrescentado a partir de biomassa, *Salvia Miltiorrhiza Bunge*. [44] Noutro estudo, utilizaram LIs da família do *N*-metilimidazólio na modificação da sílica de forma a extrair 12 herbicidas vulgarmente encontrados na água e no solo.[45] Esta técnica demonstrou apresentar grande seletividade para os herbicidas estudados, permitindo identificá-los e quantificá-los em águas e solo. Em ambos os estudos foi comparada a performance do material modificado com LIs e sílica comercial, verificando-se em ambos os casos melhores resultados com sílica modificada com LIs.[44,45] Também se estudou a adsorção de ácido láctico resultante de processos de fermentação utilizando sílica modificada com líquidos iónicos da mesma família mas com um número de grupos alquílicos diferente, nomeadamente cloreto de imidazólio, de *N*-metilimidazólio e de 2-etil-4-metilimidazólio.[41] Foram estudadas as isotérmicas de adsorção, onde se verificou que com o aumento do número de grupos alquílicos menor é a quantidade de ácido láctico extraído, o que foi justificado pela diminuição da polaridade do material.[41]

A seletividade da sílica modificada com 3 LIs distintos (cloreto de *N*-metilimidazólio, cloreto de imidazólio e 1-alquil-3-(propil-3-sulfonato)imidazólio) também foi estudada na adsorção de ácidos orgânicos, aminas e aldeídos, e onde se avaliou o efeito do pH (entre 2 e 12).[39] Este estudo permitiu concluir que os diferentes tipos de sílica modificada com LIs permitem interações de intensidade diferente (dispersivas, pontes de hidrogénio e interações  $\pi$ - $\pi$ ), sendo que o mecanismo de interação mais dominante observado foi o de troca aniónica.[39] Outros materiais à base de LIs



suportados em sílica e revestidos com sais de prata foram aplicados com sucesso na extração e enriquecimento de ésteres metílicos de ácidos gordos polinsaturados presentes no óleo de peixe e de soja derivada da produção de biodiesel.[46]

Assim, o principal objetivo deste trabalho consistia em utilizar sílica modificada com líquido iónico como material eficiente na remoção de poluentes considerados persistentes como os anti-inflamatórios não-esteroides, nomeadamente o diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno.

# 2.

---

## **Procedimento Experimental**



## 2.1. Materiais

Neste trabalho foram utilizados três tipos de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs): diclofenaco de sódio (CAS# 15307-79-6), naproxeno (CAS# 22204-53-1) e cetoprofeno (CAS# 22071-15-4), com graus de pureza de  $\geq 99$  % para o diclofenaco, e  $\geq 98$  % para o naproxeno e cetoprofeno. Todos os AINEs foram adquiridos na Sigma-Aldrich. A água utilizada na adsorção foi duplamente destilada, e purificada através de um sistema de osmose inversa e com um equipamento de purificação de água Milli-Q plus 185.

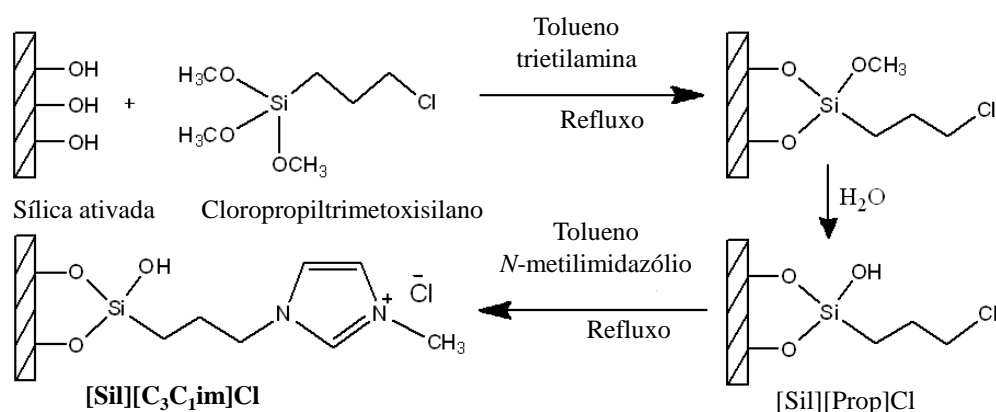
Para a síntese da sílica modificada com IL, foi usado tolueno seco (grau de pureza de 99.8 %, da Sigma-Aldrich), 3-cloropropiltrimetoxissilano (grau de pureza de 98 %, da Acros Organics), trietilamina (HPLC) da Fisher Chemical, *N*-metilimidazólio (grau de pureza de 99 %, da Sigma-Aldrich), ácido clorídrico (grau de pureza de 37%, da Sigma-Aldrich), Metanol (HPLC) da Chem-Lab, Etanol (HPLC) da Carlo Erba e sílica gel 60, 0,2-0,5 nm, da Merck.

Para alterar o pH da solução, utilizou-se hidróxido de sódio, NaOH (pureza  $\geq 99,5\%$ ), e ácido clorídrico, HCl (37% em solução aquosa), ambos adquiridos na Sigma Aldrich. Para o teste realizado com o sal de sulfato de alumínio,  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ , este foi adquirido à José Manuel Gomes dos Santos, Lda (pureza  $\geq 98\%$ ). Para a avaliação de troca iônica, nomeadamente de cloretos, foi utilizado nitrato de potássio,  $\text{KNO}_3$ , com pureza  $> 98\%$ , adquirido a partir da Panreac, ácido acético,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ , com pureza  $> 99,5\%$ , adquirido através da Labsolve JMGS, acetato de sódio,  $\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2$ , com 100% de pureza, adquirido a partir da Prolabo, e o cloreto de potássio, KCl, com pureza  $> 99,5\%$ , adquirido através do Chem-Lab. As soluções tampão de pH de 4,00 e 7,00 utilizadas na calibração do medidor de pH foram adquiridas a partir da Panreac.

## 2.2. Preparação e Caracterização de Sílica Modificada com LI

A sílica comercial foi imersa em ácido clorídrico durante 24 horas e, em seguida, lavou-se com água desionizada e secou-se sob vácuo a uma temperatura de 120 °C durante 8 horas. A sílica ativada (5 g) foi suspensa em 60 mL de tolueno seco e foi adicionado 3-cloropropiltrimetoxissilano (5 mL) em excesso, seguido de 0,5 mL de trietilamina (catalisador). A suspensão foi agitada e aquecida sob refluxo durante 48 h. De seguida, a

solução com sílica modificada foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada, e a sílica retida no filtro lavada com tolueno (100 mL), etanol-água (1:1, v/v) (200 mL), água desionizada (500 mL) e metanol (100 mL) sob vácuo. A sílica cloropropil obtida,  $[\text{Sil}][\text{C}_3]\text{Cl}$ , foi seca sob vácuo a 60 °C durante 8 horas, antes da reação com *N*-metilimidazólio. Adicionou-se 5,0 g da  $[\text{Sil}][\text{C}_3]\text{Cl}$  seca a um balão reacional contendo 60 mL de tolueno anidro e excesso de *N*-metilimidazólio (5 mL) e ficou agitar em refluxo durante 48 h. A solução com sílica modificada foi arrefecida até à temperatura ambiente, filtrada e a sílica retida no filtro foi posteriormente lavada com metanol (350 mL), água (300 mL) e novamente com metanol (150 mL). Por último, a sílica quimicamente modificada com *N*-metilimidazólio,  $[\text{Sil}][\text{C}_3\text{C}_1\text{im}]\text{Cl}$ , foi seca sob vácuo a 50 °C durante 8 horas.[60] Na Figura 4 está representado o esquema da reação para obter a sílica modificada.



**Figura 4.** Reações químicas de modificação da sílica com líquido iónico.[60]

Para verificar que a sílica foi modificada recorreu-se à sua caracterização por análise elementar, utilizando um TruSpec 630-200-200, a uma temperatura do forno de combustão de 1075 °C, temperatura de pós-combustão de 850 °C, e método de deteção de absorção infravermelha para o carbono e hidrogénio e condutividade térmica para o azoto. Para cada material realizaram-se três medições. A microscopia eletrónica de varrimento (SEM) foi efetuada com um Hitashi SU-70 equipado com EDX Bruker modelo Quantax 400. Para isso, depositou-se uma gota de uma suspensão dos materiais, em água, num substrato de vidro. Após a evaporação do solvente depositou-se um filme de carbono, para tornar a amostra condutora.

### 2.3. Cinéticas de adsorção

Utilizaram-se soluções aquosas (10 mL) de diclofenaco a  $0,0230 \text{ g.L}^{-1}$ , de naproxeno a  $0,0100 \text{ g.L}^{-1}$  e de cetoprofeno a  $0,0100 \text{ g.L}^{-1}$  para estudar as cinéticas de adsorção do material preparado (0,00250 g de  $[\text{Sil}][\text{C}_3\text{C}_1\text{im}]\text{Cl}$ ) para os vários fármacos. Os ensaios foram realizados em shaker, a 120 rpm e todos à temperatura ( $298 \pm 1$ ) K.

Depois do tempo de agitação pretendido, as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm durante 5 minutos, com o objetivo de separar o sobrenadante do material de uma forma mais eficaz. A quantificação de cada fármaco foi realizada por espectroscopia de UV, usando um Shimadzu UV-1800, Pharma-Spec UV-VIS Spectrophotometer, no comprimento de onda 276, 230 e 256 nm para o diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno, respetivamente. As curvas de calibração respetivas encontram-se no Anexo A. Para comprovar a eficiência da sílica modificada, também foi utilizada a sílica não modificada às mesmas condições experimentais descritas anteriormente. Verificou-se que a eficiência de adsorção para qualquer fármaco com este material era nula, ou seja a sílica não modificada não tem capacidade de adsorver qualquer dos fármacos estudados.

Para além do efeito do tempo de contacto na eficiência de adsorção do material, também se estudou a concentração do fármaco, onde se manteve a mesma razão sólido-líquido  $R(S/L) = 0,25$  (massa de  $[\text{Sil}][\text{C}_3\text{C}_1\text{im}]\text{Cl}$  de 0,00250 g para um volume de solução de fármaco de 10 mL), para todas as amostras. O procedimento experimental utilizado é igual ao descrito anteriormente para o estudo da cinética, mas com um tempo de contacto fixo de 120 minutos.

A variação da  $R(S/L)$  foi também estudada, mantendo constante a concentração do fármaco em estudo. Tal como na variação da concentração, foi fixado o tempo de contacto em 120 minutos e seguiu-se o procedimento descrito anteriormente.

Também se efetuaram estudos a diferentes valores de pH para inferir acerca da capacidade de adsorção do material para as várias espécies (protonadas ou não), com valores entre 2 e 10. O pH desejado de cada solução foi alcançado com a adição de soluções aquosas de HCl ou NaOH.

Todos os ensaios foram repetidos pelo menos em duplicado para se obter informação acerca da incerteza associada aos valores experimentais obtidos.

## 2.4. Planeamento Fatorial

Para além dos ensaios anteriores, onde se verificou o efeito de cada variável/condição isoladamente, procedeu-se a um planeamento fatorial que permite estudar as interações entre os diferentes parâmetros e identificar quais os mais significativos para o processo de adsorção. O planeamento fatorial utilizado foi de  $2^2$  (Tabela 4), onde os parâmetros em estudo foram a concentração do fármaco e a razão sólido-líquido. Após a identificação do ponto central, o ponto axial foi determinado pela equação 1:

$$Ponto_{axial} = Ponto_{central} + \alpha \times |Ponto_{fatorial} - Ponto_{central}| \quad (1)$$

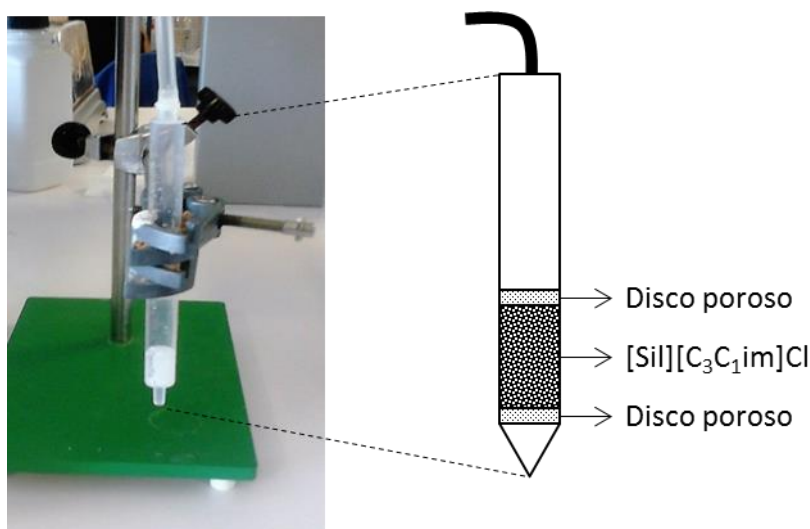
**Tabela 4.** Planeamento fatorial  $2^2$

Ensaio	$x_1$	$x_2$
1	-1	-1
2	1	-1
3	-1	1
4	1	1
5	-1,41	0
6	1,41	0
7	0	-1,41
8	0	1,41
9	0	0
10	0	0
11	0	0

O *software* utilizado para toda a análise estatística foi o Statistica 8.0 da Statsoft®. O planeamento fatorial foi executado para os 3 fármacos em estudo. No final do planeamento e depois de se obterem os pontos considerados ótimos (maior eficiência de adsorção) para cada fármaco procedeu-se à repetição da experiência de forma a avaliar o desvio relativo entre os resultados obtidos pelo modelo e os obtidos experimentalmente.

## 2.5. Adsorção em Coluna

De modo a avaliar a eventual aplicação do material preparado no tratamento de água, procedeu-se a um ensaio de adsorção em coluna, tal como esquematizado na Figura 5. As dimensões da coluna preparada são de 1,5 cm x 1,4 cm.



**Figura 5.** Adsorção em coluna com enchimento de [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl

Adicionaram-se 0,085 g de [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl à coluna, e procedeu-se a uma lavagem com 100 mL de água destilada de forma a compactar a sílica. Aplicou-se esta coluna para a remoção de diclofenaco (100 mL da solução em concentrações de 0,2 g.L<sup>-1</sup> e de 0,02 g.L<sup>-1</sup>) onde se determinou a concentração de fármaco a cada 10 mL de solução aquosa que passou pela coluna.

De modo a testar a reciclabilidade e possibilidade de reutilização do material após a adsorção dos fármacos passaram-se várias soluções tamponizadas a diferentes pHs (2, 4, 8 e 10). Primeiramente, fez-se passar pela coluna 100 mL de solução de diclofenaco com 0,02 g.L<sup>-1</sup> e quantificou-se o fármaco aos 10, 60 e 100 mL de solução (após a passagem pela coluna). De seguida, passou-se 10 mL de cada solução a pH controlado pela coluna com fármaco adsorvido e quantificou-se o fármaco presente em cada uma das soluções. Por fim, voltou-se a passar 100 mL de solução aquosa com a mesma concentração de diclofenaco (0,02 g.L<sup>-1</sup>) e voltou-se a quantificar o fármaco aos 10, 60 e 100 mL.



## 2.6. Avaliação de Troca Iônica

Dado que o material adsorvente preparado contém cloreto como contra-íão e os vários fármacos estão carregados negativamente a valores de pH mais elevados, foi avaliada a possibilidade de troca iônica por quantificação do íão cloreto nas soluções aquosas após os ensaios de adsorção em coluna. Recolheram-se amostras aos 10, 50 e 100 mL. Para a quantificação, utilizou-se um eletrodo de cloretos, Metrohm 904 Titrando. A calibração do equipamento foi realizada com soluções aquosas de KCl com concentrações entre  $0,1 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$  e  $100 \times 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ . Também foi preparada uma solução TISAB ( $\text{KNO}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$  e  $\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$  de  $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$ ) que foi adicionada a todas as amostras e soluções padrão de forma a manter a força iônica. Todas as quantificações foram realizadas, pelo menos, em duplicado. Este teste permitiu verificar que não ocorre troca iônica entre o íão cloreto presente na sílica e as soluções aquosas de fármacos.

**3.**

---

## **Resultados**



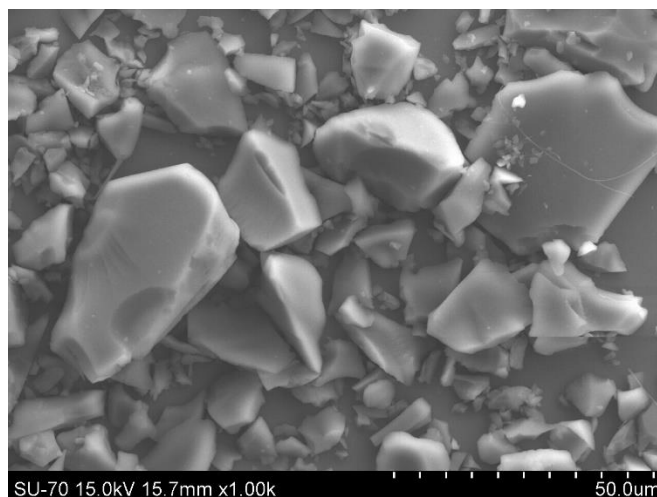
### 3.1. Caracterização da sílica modificada com LI

O material preparado foi caracterizado por análise elementar para suportar a imobilização do LI na superfície da sílica. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 5. Fazendo a comparação da sílica ativada com [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl verifica-se que a diferença mais significativa corresponde à presença de azoto na sílica modificada, seguido de um aumento da percentagem da quantidade de carbono e hidrogénio. Estes resultados permite-nos concluir que a sílica modificada contém o LI imobilizado.

**Tabela 5.** Análise elementar de carbono, hidrogénio e azoto de sílica ativada, [Sil][C<sub>3</sub>]Cl e [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl.

	Massa / mg	% C	C /mg	% H	H /mg	% N	N /mg
Sílica ativada	1,96 ± 0,16	0,64 ± 0,22	0,013	1,10 ± 0,15	0,022	---	---
[Sil][C <sub>3</sub> ]Cl	2,05 ± 0,28	5,90 ± 0,16	0,121	1,54 ± 0,03	0,032	---	---
[Sil][C <sub>3</sub> C <sub>1</sub> im]Cl	1,93 ± 0,10	8,58 ± 0,11	0,166	2,07 ± 0,06	0,039	2,75 ± 0,03	0,053

A morfologia e estrutura da [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl pode ser estudada utilizando Microscopia Electrónica de Varrimento (*Scanning Electron Microscopy*, SEM). Pela observação da Figura 6, podemos concluir que as partículas tem tamanhos muito distintos e não têm uma forma ou estrutura bem definida.



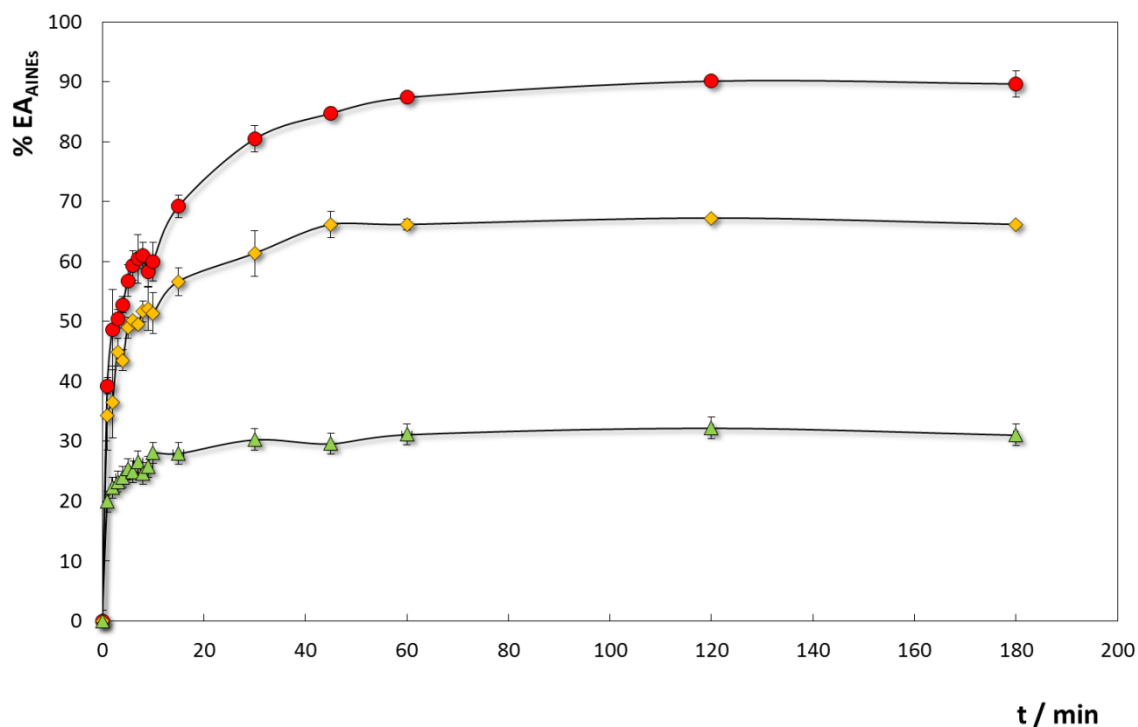
**Figura 6.** SEM das partículas de sílica modificada com LI.

### 3.2. Cinética de adsorção

O estudo da cinética de adsorção tem como principal objetivo determinar o tempo necessário para que a eficiência de adsorção do composto alvo seja máxima. Neste tipo de ensaios foi mantida a temperatura a  $(298 \pm 1)$  K, a R (S/L) a 0,25, a rotação a 120 rpm, e a concentração de diclofenaco a  $0,0230 \text{ g.L}^{-1}$ , e a de naproxeno e cetoprofeno a  $0,0100 \text{ g.L}^{-1}$ . Os resultados obtidos encontram-se descritos no Anexo B e na Figura 7. A eficiência de adsorção do material foi calculada através da equação 2,

$$\%EA = \frac{[AINEs]_{ini} - [AINEs]_{fin}}{[AINEs]_{ini}} \times 100 \quad (2)$$

onde a  $[AINEs]_{ini}$  e  $[AINEs]_{fin}$  são as concentrações de cada fármaco na solução aquosa inicial e após a adsorção, respetivamente.



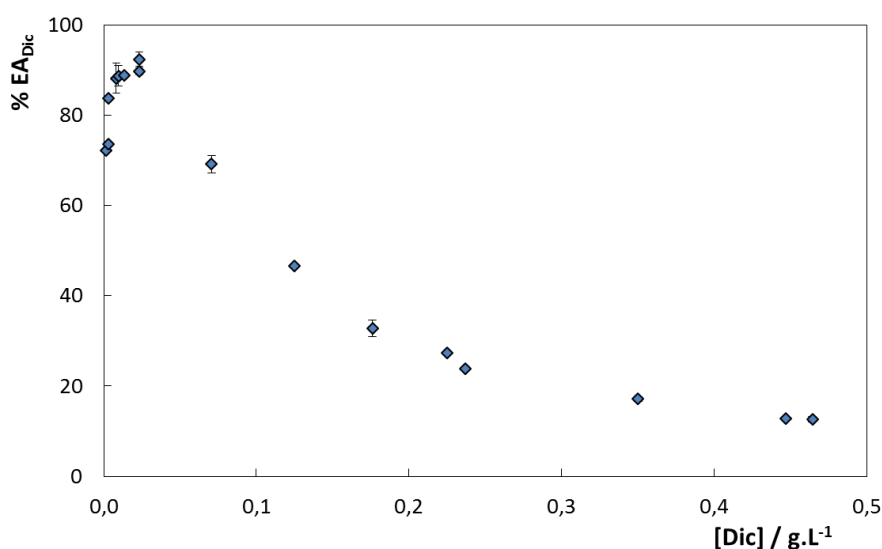
**Figura 7.** Eficiência de adsorção (% EA<sub>AINES</sub>) ao longo do tempo para o diclofenaco (●), naproxeno (◆) e do cetoprofeno (▲), utilizando a [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl.

Pela análise da Figura 7 pode-se verificar que a adsorção ocorre mais rapidamente nos primeiros 30 minutos, sendo que a sua eficiência de adsorção continua a aumentar até cerca dos 60 minutos, e a partir deste tempo mantem-se praticamente constante até ao final dos 180 minutos para todos os compostos em estudo. Também se observa que o diclofenaco é o fármaco para o qual o material apresenta uma maior eficiência de adsorção. Isto poderá ser explicado pelo fato de este composto ser um sal, e de conter mais iões e assim ter a possibilidade de se ligar à sílica modificada através de pontes de hidrogénio.

Após este estudo, definiu-se o tempo de agitação em 120 minutos, por excesso e para garantir que se atinge a eficiência de adsorção máxima, e procedeu-se à otimização da concentração de fármaco e razão sólido-líquido. Dentro do estudo da razão sólido-líquido, tanto se variou a massa de [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl e o volume de solução aquosa de fármaco. Estas duas últimas variáveis, definem a razão sólido-líquido (R(S/L)), tal como demonstrado na equação 3. Em particular, foi feito um estudo dos fármacos em que inicialmente se variou a concentração mantendo a mesma R(S/L) e depois variou-se a razão sólido-líquido mantendo a mesma concentração.

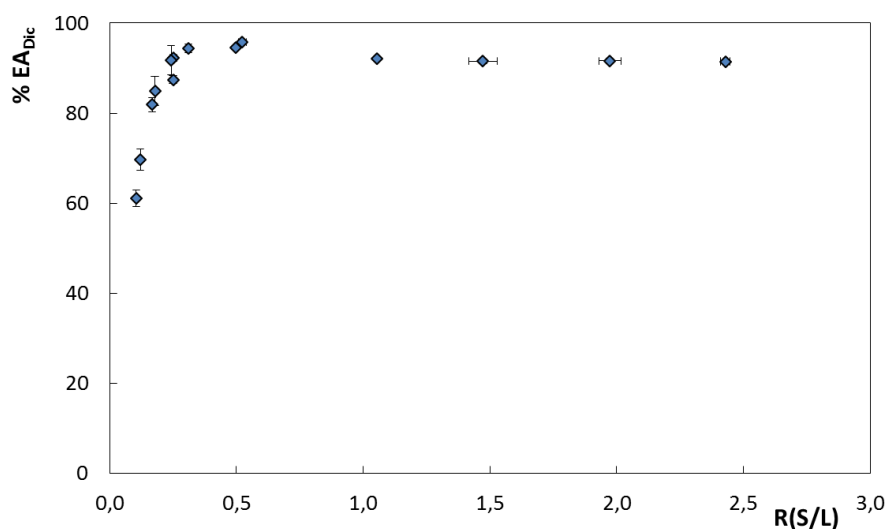
$$R(S/L) = \frac{m_{[Sil][C3C1im]Cl}}{V_{sol. AINEs}} \quad (3)$$

Na Figura 8 está representado a eficiência de adsorção do material preparado para o diclofenaco em função da concentração de fármaco.(Anexo B) Através da Figura 8, pode-se verificar que até cerca de 0,02 g.L<sup>-1</sup> a eficiência de adsorção aumenta até 92%, mas depois, com o aumento da concentração de diclofenaco na solução, a eficiência de adsorção decresce rapidamente, indicando que se atingiu a saturação do material.



**Figura 8.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) do material em função da concentração do diclofenaco.

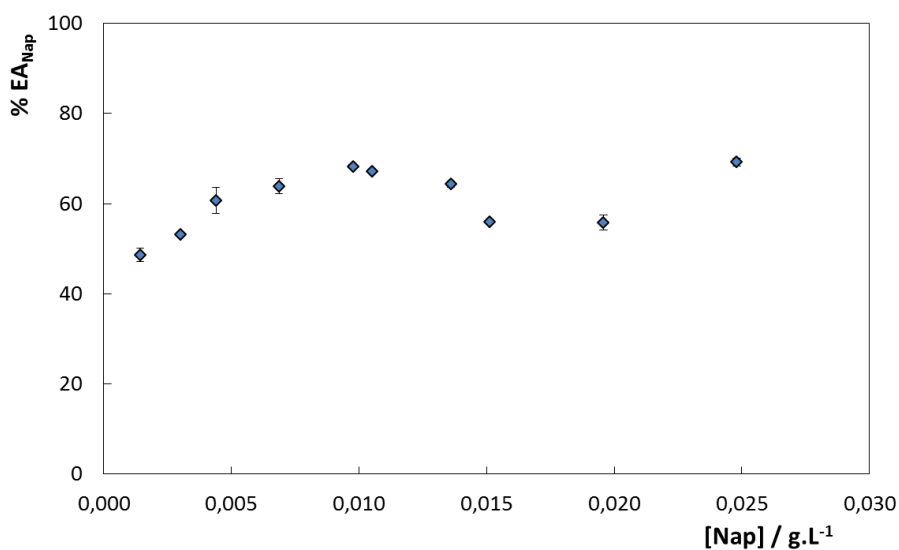
Relativamente à variação da R(S/L), cujos resultados se encontram na Figura 9 e no Anexo B, observa-se um aumento significativo da eficiência de adsorção do material até uma razão sólido-liquido de cerca de 0,30. A partir daí, atinge-se um patamar, indicando que se atingiu a eficiência de adsorção máxima do material para o diclofenaco.



**Figura 9.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) do material para o diclofenaco em função da razão sólido-líquido.

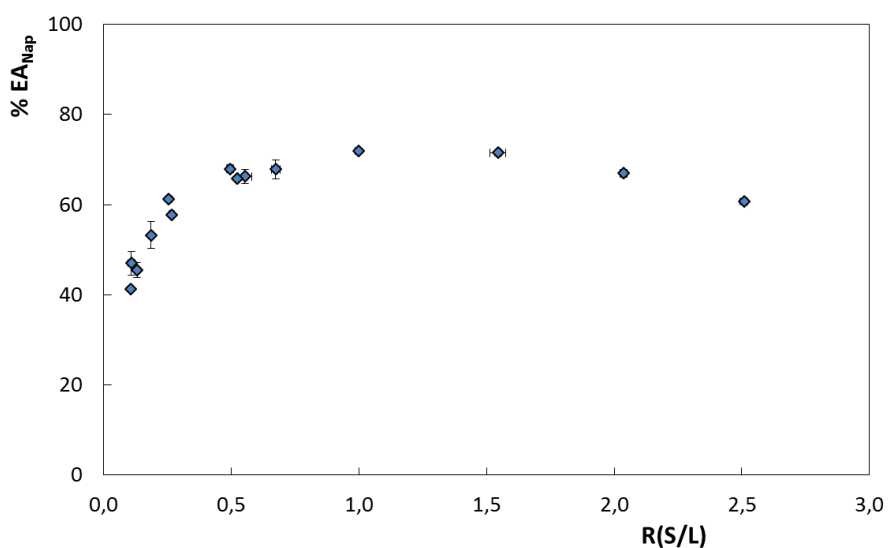
Para além do diclofenaco, também se estudou a eficiência do material sintetizado para a adsorção do naproxeno. Na Figura 10 e no Anexo B pode-se observar que não existe uma variação contínua da eficiência da adsorção em função da concentração de fármaco, o que pode ser explicado devido a erros experimentais cometidos ao longo da experiência, nomeadamente no transporte dos tubos de ensaio depois da centrifugação dado que a sílica depositada no fundo fica em suspensão, influenciando assim a absorvância final. No entanto, como as concentrações estudadas para o naproxeno são muito inferiores às de diclofenaco, uma vez que este fármaco é bastante insolúvel em água, pode-se afirmar também que este fator contribui para um maior erro associado à quantificação do fármaco no sobrenadante. Verifica-se a existência de um aumento na eficiência de adsorção até uma concentração de naproxeno de cerca de 0,01 g.L<sup>-1</sup>. Entre 0,01 e 0,02 g.L<sup>-1</sup> existe um pequeno decréscimo da eficiência de adsorção, que volta a aumentar quando a concentração é 0,025 g.L<sup>-1</sup>. Contudo, e de um modo geral, é de salientar o maior erro associado a estes ensaios experimentais face à concentração de fármaco.





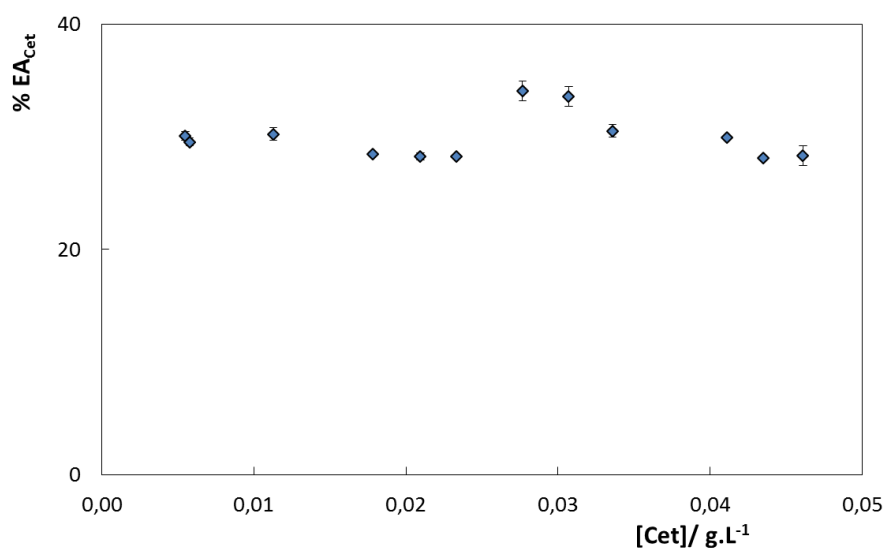
**Figura 10.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Nap</sub>) do material em função da concentração do naproxeno.

Relativamente à eficiência de adsorção do naproxeno variando a razão sólido-líquido, por análise da Figura 11, pode-se verificar que existe um aumento na %EA<sub>Nap</sub> quando se utiliza uma R (S/L) até 1,0. Entre 1,0 e 1,5, a %EA<sub>Nap</sub> mantém-se constante e atinge o seu máximo a cerca de 70%. No entanto, a partir deste valor a eficiência de adsorção do naproxeno diminuiu ligeiramente com o aumento da razão sólido-líquido. Os resultados também se encontram no Anexo B.



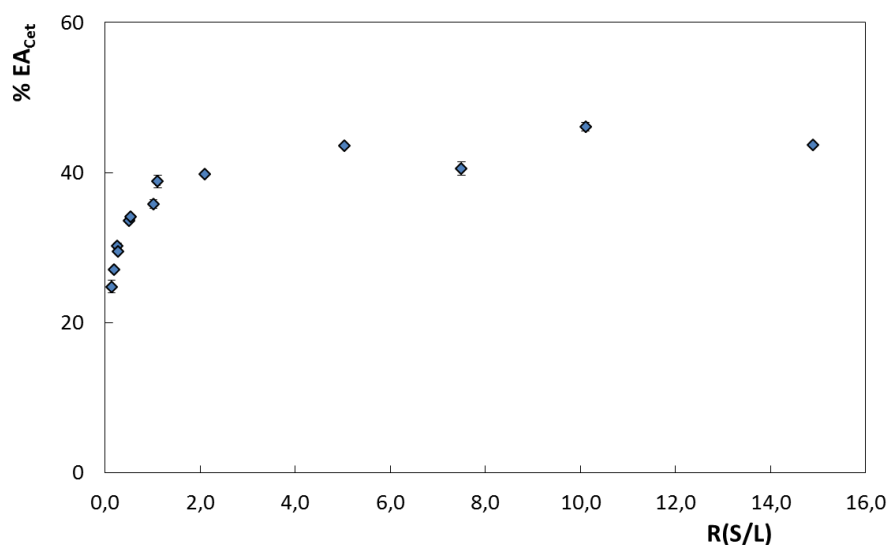
**Figura 11.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Nap</sub>) do material para o naproxeno em função da razão sólido-líquido.

Para o cetoprofeno, a Figura 12 mostra que a eficiência de adsorção do material não varia tão significativamente com o aumento da concentração de fármaco. Apenas se verifica um ligeiro aumento na %EA<sub>Cet</sub> quando a concentração varia entre 0,025 e 0,035 g.L<sup>-1</sup>, sendo perto de 37% o maior valor alcançado na adsorção do cetoprofeno. Contudo, e tal como para o naproxeno, a solubilidade do cetoprofeno em água é inferior à do diclofenaco, o que conduz a erros experimentais mais significativos. Os resultados encontram-se no Anexo B.



**Figura 12.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Cet</sub>) do material em função da concentração do cetoprofeno.

A eficiência de adsorção do cetoprofeno em função da razão sólido-líquido, representada na Figura 13 (Anexo B), mostra que existe um aumento quando se aumenta a R (S/L) (até R=2). A partir desta razão, existe um aumento da %EA<sub>Cet</sub>, mas de forma menos significativa, tendendo para um patamar quando se aumenta a razão sólido-líquido, sendo o máximo de adsorção de cetoprofeno de cerca de 45%.



**Figura 13.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Cet</sub>) do material para o cetoprofeno em função da razão sólido-líquido.

O material preparado apresenta elevadas eficiências de adsorção, com uma percentagem de remoção quase total, cerca de 92%, para o diclofenaco, seguindo-se o naproxeno com eficiências de adsorção de aproximadamente 70%, e por último o cetoprofeno onde o máximo de adsorção obtido foi de 45%. Apesar de pertencerem ao mesmo grupo de fármacos (anti-inflamatórios não-esteroides), estes compostos apresentam estruturas químicas diferentes, o que pode favorecer ou não a interação da sílica modificada com líquido iónico ([Si][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl) e consequente adsorção do fármaco. De facto, os valores de eficiência de adsorção do material relativamente aos compostos em estudo seguem os seus coeficientes de partição octanol-água (Log K<sub>ow</sub>, Tabela 3), sendo que quanto maior é o Log K<sub>ow</sub> de cada fármaco maior é a eficiência de adsorção do material modificado com LI.

### 3.3. Planeamento Fatorial

O planeamento fatorial permite analisar vários fatores simultaneamente e obter mais do que uma resposta. Num planeamento fatorial 2<sup>k</sup> existem k fatores que podem contribuir para uma resposta diferente e são tratados de acordo com a seguinte equação polinomial de segundo grau (equação 4).

$$y = \beta_0 + \sum \beta_i x_i + \sum \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j \quad (4)$$

onde  $y$  representa a variável dependente,  $x_i$  e  $x_j$  são as variáveis independentes e  $\beta_0, \beta_i, \beta_{ii}$  são os coeficientes de regressão para a interseção, lineares, quadráticos e para a interação dos termos, respetivamente.

Neste trabalho foi utilizado um planeamento fatorial  $2^2$  de forma a otimizar a eficiência de adsorção de cada um dos compostos em estudo (diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno) e assim identificar os parâmetros mais significativos do processo, assim como as suas interações. O planeamento foi definido pelo ponto central (nível zero), pontos fatoriais (nível um, 1 e -1) e pontos axiais (nível  $\alpha$ ). O ponto central normalmente é repetido pelo menos 3 vezes de forma a estudar a interferência estatística entre os dados, cálculo do desvio padrão, entre outros. O ponto axial ( $\alpha$ ) é calculado tendo em conta a distância ao ponto central, através da equação 5.

$$\alpha = (2^k)^{1/4} \quad (5)$$

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente e a validade do modelo estudado foi determinado pelo coeficiente de regressão ( $R^2$ ) e pelo valor de P obtido pela análise da variância (ANOVA).

O principal objetivo da utilização do planeamento fatorial é otimizar as variáveis independentes, nomeadamente a concentração do fármaco (C) e a razão sólido-líquido (R (S/L)), que se encontram especificadas na Tabela 6. Neste estudo utilizou-se a sílica modificada ([Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl) para extrair os fármacos da solução aquosa, para um tempo total de 2 horas e à temperatura controlada de  $(298 \pm 1)$  K. Os resultados experimentais obtidos resultam da análise estatística feita com um nível de confiança de 95%.

**Tabela 6.** Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial  $2^2$  para a adsorção do material para o diclofenaco

Variáveis	Ponto axial -1,41	Ponto fatorial -1	Ponto central 0	Ponto fatorial 1	Ponto axial 1,41
C (g.L <sup>-1</sup> )	0,003	0,008	0,020	0,032	0,037
R (S/L)	0,145	0,350	0,850	1,350	1,555

Pela análise da Tabela 7, verifica-se que todos os coeficientes de regressão são significativos, sendo que a equação polinomial encontrada que descreve a eficiência de adsorção do material para o diclofenaco é a seguinte:

$$\%EA_{Dic} = 3,39E + 01 + 2,32E + 03 \times C + -2,39E + 04 \times C^2 + 6,03E + 01 \times R(S/L) + -1,79E + 01 \times R(S/L)^2 + -9,39E + 02 \times C \times R(S/L) \quad (6)$$

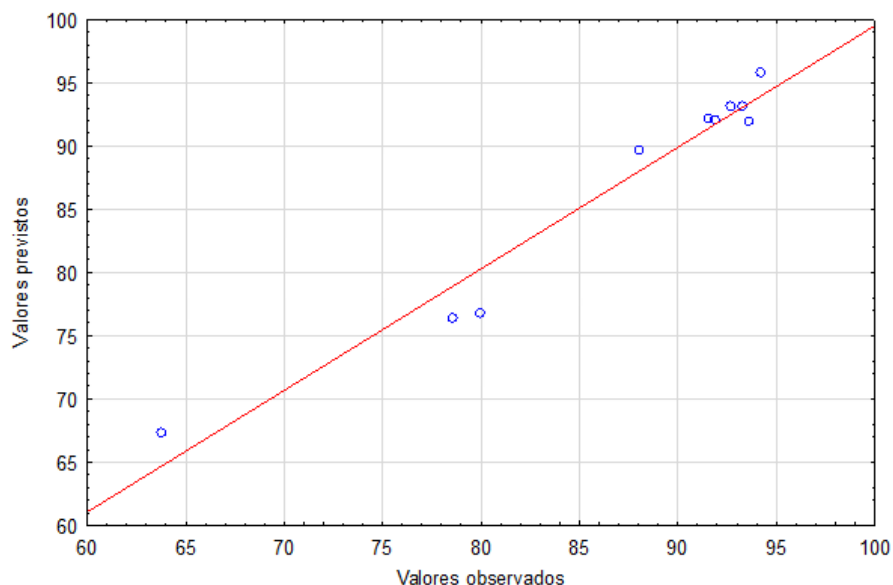
Através da Tabela 8, observa-se que o valor do  $SS_{Residual}$  é metade do valor do  $SS_{Regressão}$ , e que o valor de P é baixo. O valor do coeficiente de correlação relativo ao diclofenaco foi de 0,96, e tendo em conta o gráfico da Figura 14 pode-se afirmar que existe uma boa concordância entre os valores previstos pelo modelo e os valores observados.

**Tabela 7.** Coeficientes de regressão do planeamento fatorial  $2^2$  do diclofenaco

	<b>Coeficientes</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>t (5)</b>	<b>P-value</b>
<b>Interseção</b>	3,39E+01	5,91	5,75	<0,05
<b>C (g.L<sup>-1</sup>)</b>	2,32E+03	375,78	6,17	<0,05
<b>R (S/L)</b>	6,03E+01	9,10	6,63	<0,05
<b>C<sup>2</sup></b>	-2,39E+04	7863,11	-3,04	0,03
<b>R<sup>2</sup></b>	-1,79E+01	4,53	-3,95	0,01
<b>C×R</b>	-9,39E+02	223,33	4,21	0,01

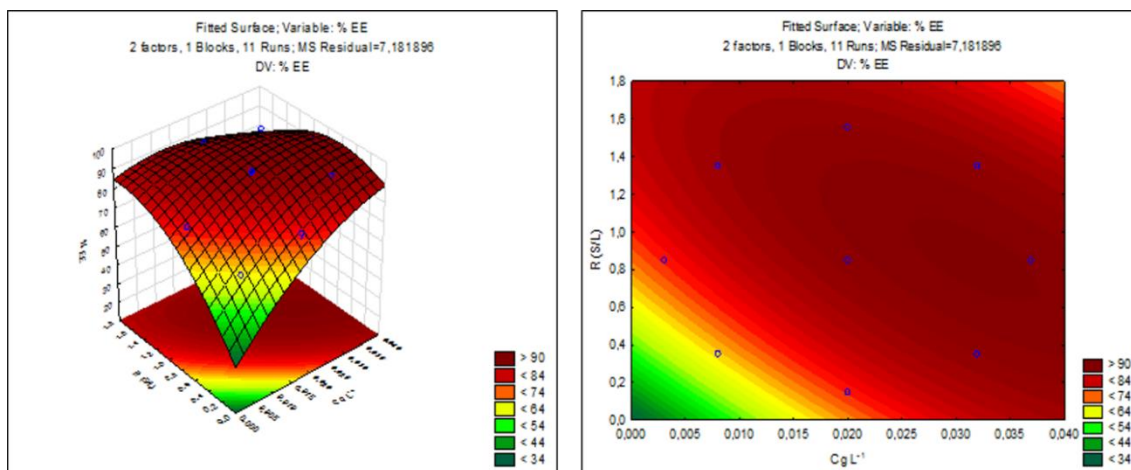
**Tabela 8.** Tabela ANOVA do planeamento fatorial  $2^2$  para a adsorção do material para o diclofenaco

	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F-value</b>	<b>P-value</b>
<b>Regressão</b>	610,37	2	305,18	8,05	0,01
<b>Residual</b>	303,25	8	37,91		
<b>Total</b>	913,62				



**Figura 14.** Valores previstos de eficiência de adsorção do material para o diclofenaco em função dos valores observados.

Pelos resultados obtidos na análise estatística pode-se afirmar que as variáveis em estudo influenciam de forma significativa a eficiência de adsorção do material para o diclofenaco. A representação das superfícies de resposta e contorno encontra-se na Figura 15 e os valores utilizado no Anexo B.



**Figura 15.** Superfícies de resposta e de contorno do planeamento fatorial  $2^2$  no diclofenaco.

Pela análise da Figura 15 verifica-se que o aumento da concentração de diclofenaco e o aumento da  $R(S/L)$  favorece o aumento da eficiência de adsorção, confirmando também a importância das variáveis escolhidas. A superfície de resposta apresenta um

máximo de adsorção que foi determinado utilizando a equação 6. Para isso, recorreu-se à determinação das raízes das suas derivadas parciais. Um exemplo dos cálculos efetuados encontra-se no Anexo C. O ponto ótimo obtido ocorre para uma concentração de diclofenaco de 0,032 g.L<sup>-1</sup> e uma R(S/L) = 0,85, com uma eficiência de adsorção do material de 96,45% (valor previsto). Este ponto ótimo foi confirmado experimentalmente onde se obteve uma eficiência de adsorção do material para o diclofenaco de 94,7%, sendo que o desvio relativo entre o valor previsto e o valor obtido experimentalmente é de 1,85 %.

Tal como para o diclofenaco, também se recorreu a um planeamento fatorial 2<sup>2</sup>, onde as variáveis em estudo foram a concentração do fármaco e a razão sólido-líquido, para otimizar a eficiência de adsorção do material para o naproxeno. Na Tabela 9 encontram-se descritas as variáveis independentes e os níveis do planeamento fatorial.

**Tabela 9.** Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial 2<sup>2</sup> para a adsorção do material para o naproxeno.

Variáveis	Ponto axial -1,41	Ponto fatorial -1	Ponto central 0	Ponto fatorial 1	Ponto axial 1,41
C (g.L <sup>-1</sup> )	0,002	0,004	0,009	0,014	0,016
R (S/L)	0,100	0,350	0,850	1,350	1,555

Pela análise da Tabela 10, e relativamente aos coeficientes de regressão obtidos pela análise estatística, estes não são significativos. A equação polinomial encontrada que descreve a eficiência de adsorção do material para o naproxeno é a seguinte:

$$\%EA_{Nap} = 4,16E + 01 + 1,09E + 03 \times C + -1,30E + 04 \times C^2 + 1,38E + 01 \times R + -2,80E + 00 \times R^2 + 4,87E + 02 \times C \times R \quad (7)$$

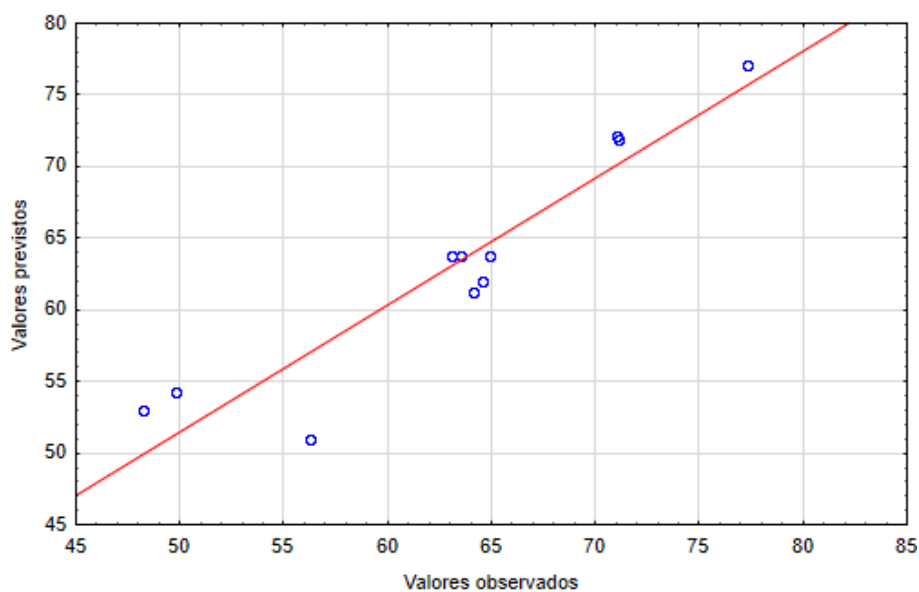
Na Tabela 11 pode-se observar que valor de F é bastante significativo, o valor de P é pequeno e o SS<sub>Regressão</sub> é muito superior ao de SS<sub>Residual</sub>. Como o R<sup>2</sup> obtido relativamente ao naproxeno foi de 0,89, e tendo em consideração a Figura 16, verifica-se a existência de alguns valores discrepantes (valores obtidos *versus* valores previstos pelo modelo).

**Tabela 10.** Coeficientes de regressão do planejamento fatorial  $2^2$  do naproxeno

	<b>Coeficientes</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>t (5)</b>	<b>P-value</b>
<b>Interseção</b>	4,16E+01	10,09	4,13	0,01
<b>C (g.L<sup>-1</sup>)</b>	1,09E+03	1498,50	0,73	0,50
<b>R (S/L)</b>	1,38E+01	14,60	0,95	0,39
<b>C<sup>2</sup></b>	-1,30E+04	71216,94	-0,18	0,86
<b>R<sup>2</sup></b>	-2,80E+00	7,12	-0,39	0,71
<b>C×R</b>	4,87E+02	842,78	0,58	0,59

**Tabela 11.** Tabela ANOVA do planejamento fatorial  $2^2$  para adsorção do material para o naproxeno

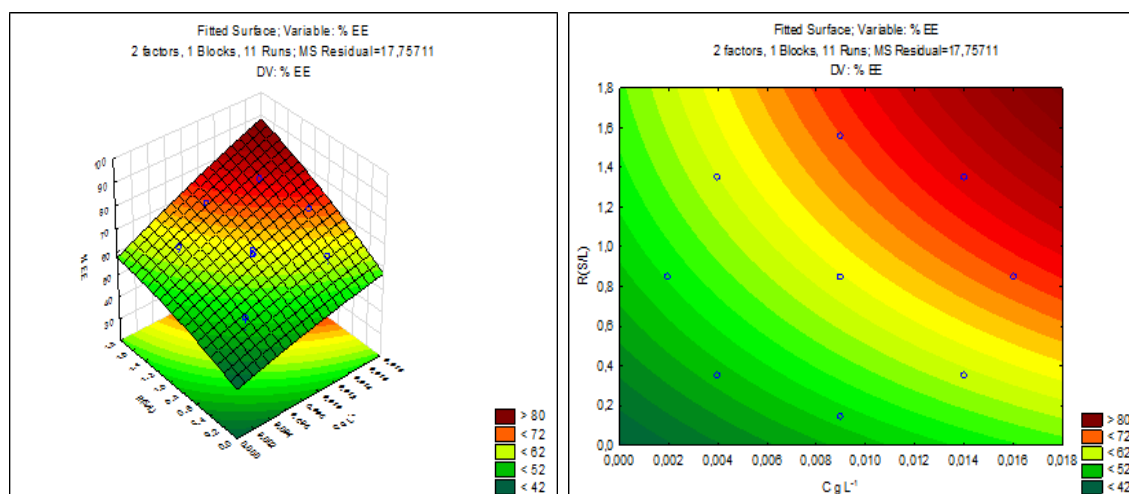
	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F-value</b>	<b>P-value</b>
<b>Regressão</b>	682,54	2	341,27	28,01	2,44E-05
<b>Residual</b>	97,49	8	12,19		
<b>Total</b>	780,03				



**Figura 16.** Valores previstos de eficiência de adsorção do material para o naproxeno em função dos valores observados.

A Figura 17 mostra os gráficos de superfície de resposta e de contorno com o planejamento fatorial  $2^2$ . Os valores utilizados encontram-se no Anexo B.





**Figura 17.** Superfícies de resposta e de contorno do planeamento fatorial  $2^2$  do naproxeno.

A Figura 17 mostra que a eficiência de adsorção do material para o naproxeno aumenta com o aumento da concentração e da R(S/L). Uma vez que a superfície de resposta não apresenta uma curva, não é possível determinar um ponto ótimo pela equação analítica obtida, pelo que se admitem os valores de  $[\text{Nap}] = 0,018 \text{ g.L}^{-1}$  e  $R(\text{S/L}) = 1,8$  aqueles onde se verifica uma eficiência de adsorção máxima para o naproxeno (77%). De salientar que para identificar o ponto ótimo terá que se redefinir de melhor forma o ponto central.

Para otimizar a eficiência de adsorção do material para o cetoprofeno também se utilizou um planeamento fatorial  $2^2$ , utilizando as mesmas variáveis independentes. Na Tabela 12 estão reportados os seus diferentes níveis.

**Tabela 12.** Variáveis independentes tendo em conta o ponto central e o planeamento fatorial  $2^2$  para adsorção do material para o cetoprofeno

Variáveis	Ponto axial -1,41	Ponto fatorial -1	Ponto central 0	Ponto fatorial 1	Ponto axial 1,41
C (g.L <sup>-1</sup> )	0,002	0,006	0,015	0,024	0,028
R (S/L)	0,100	0,350	0,850	1,350	1,555

Pela observação da Tabela 13 pode-se verificar que os coeficientes de regressão mais significativos são a C (g.L<sup>-1</sup>) e a C<sup>2</sup>. A equação polinomial que descreve a eficiência de adsorção do material para o cetoprofeno é a seguinte:

$$\%EA_{Cet} = 1,97E + 01 + 1,12E + 03 \times C + -3,18E + 04 \times C^2 + 5,2E + 00 \times R(S/L) + -6,00E - 01 \times R(S/L)^2 - 5,30E + 00 \times C \times R(S/L) \quad (8)$$

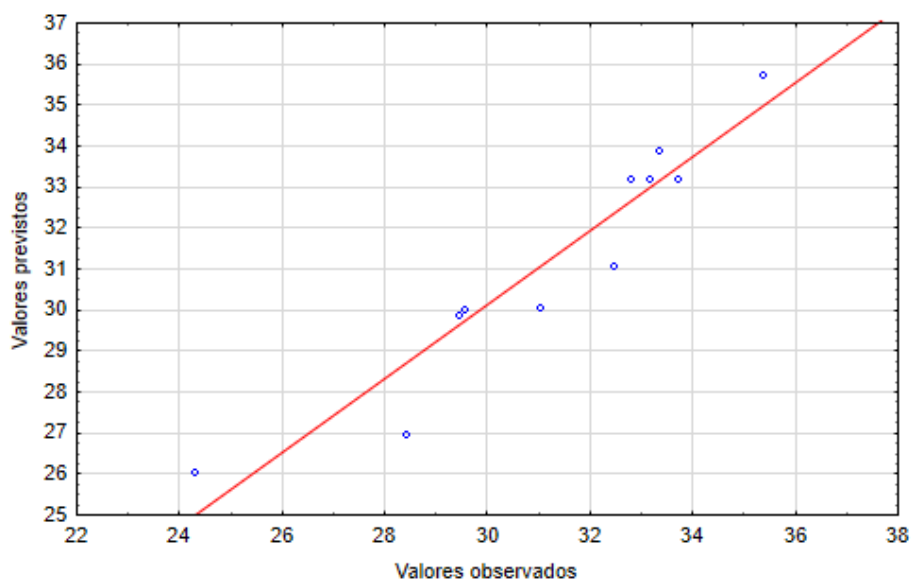
Através da Tabela 14 observa-se que o valor P é relativamente alto, o valor de F é baixo, logo pouco significativo, e  $SS_{\text{Regressão}}$  e  $SS_{\text{Residual}}$  apresentam valores próximos. O  $R^2$  para este planeamento fatorial é de 0,91 e tendo em conta a Figura 18 pode-se concluir que existe uma boa concordância entre os valores previstos do modelo e os valores observados.

**Tabela 13.** Coeficientes de regressão do planeamento fatorial 2<sup>2</sup> do cetoprofeno

	<b>Coeficientes</b>	<b>Erro padrão</b>	<b>t (5)</b>	<b>P-value</b>
<b>Interseção</b>	1,97E+01	2,99	6,60	<0,05
<b>C (g.L<sup>-1</sup>)</b>	1,12E+03	253,33	4,41	<0,05
<b>R (S/L)</b>	5,2E+00	4,60	1,13	0,31
<b>C<sup>2</sup></b>	-3,18E+04	7067,80	-4,50	<0,05
<b>R<sup>2</sup></b>	-6,00E-01	2,29	-0,27	0,80
<b>C×R</b>	5,30E+00	150,55	-0,04	0,97

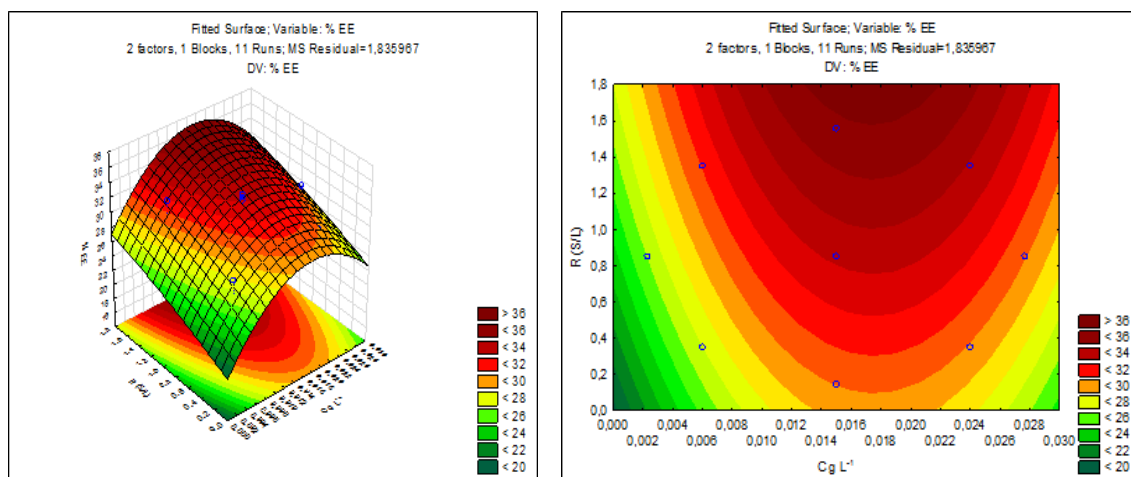
**Tabela 14.** Tabela ANOVA do planeamento fatorial 2<sup>2</sup> para adsorção do material para o cetoprofeno

	<b>SS</b>	<b>DF</b>	<b>MS</b>	<b>F-value</b>	<b>P-value</b>
<b>Regressão</b>	48,88	2	24,44	4,03	0,06
<b>Residual</b>	48,56	8	6,07		
<b>Total</b>	97,44				



**Figura 18.** Valores previstos de eficiência de adsorção da matéria para o cetoprofeno em função dos valores observados.

Os gráficos das superfícies de resposta e de contorno resultantes do planejamento fatorial  $2^2$  encontram-se apresentados na Figura 19 e os valores utilizados no Anexo B.



**Figura 19.** Superfícies de resposta e de contorno do planejamento fatorial  $2^2$  com o cetoprofeno.

Por análise da Figura 19 pode-se observar que a eficiência de adsorção do cetoprofeno aumenta com o aumento da  $R(S/L)$  e com o aumento da concentração até determinado ponto. Através da equação 8, e recorrendo-se à sua derivada parcial, determinou-se o ponto onde a eficiência de adsorção do cetoprofeno é máxima (Anexo C). Para o cetoprofeno o ponto ótimo ocorre para uma  $[Cet] = 0,018 \text{ g.L}^{-1}$  e uma  $R(S/L) =$

4,10, com uma eficiência de adsorção de 40,4% (valor previsto pelo modelo). Uma vez que esta R(S/L) obtida analiticamente era bastante elevada o que acarreta algumas dificuldades a nível experimental, e optou-se por considerar uma  $R(S/L) = 1,8$ , que corresponde a uma eficiência de adsorção de 36,8%. Para estas mesmas condições obteve-se experimentalmente uma eficiência de adsorção de 34,5%, sendo que o desvio entre os valores é de 6,67%.

Posto isto, verifica-se que a eficiência de adsorção do material para o diclofenaco é mais elevada, seguindo-se do naproxeno e por fim do cetoprofeno. Tal como discutido anteriormente, a eficiência de adsorção do material depende do  $\text{Log } K_{ow}$  do fármaco, e quanto maior este valor, maior é a eficiência de adsorção do material.

### 3.4. Variação de pH

Dado que os compostos em estudo apresentam constantes de dissociação ácida (Tabela 3, Figura 2), foi efetuado um estudo da variação do pH da solução aquosa para verificar o impacto desta variável nas eficiências de adsorção. Este estudo foi realizado para os 3 fármacos em estudo nas condições ótimas identificadas anteriormente (diclofenaco ( $C = 0,032$ ;  $R(S/L) = 0,85$ ), naproxeno ( $C = 0,018$ ;  $R(S/L) = 1,8$ ) e cetoprofeno ( $C = 0,018$ ;  $R(S/L) = 1,8$ ) e para três valores de pH, nomeadamente pH = 2, 6, e 10.

Pela análise da Tabela 15 pode-se concluir que a pH=6, que corresponde ao pH da dos ensaios discutidos anteriormente, a eficiência de adsorção do material para os três fármacos em estudo (diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno) é superior. Para valores de pH superiores (10) ou inferiores (2) verificou-se uma diminuição da eficiência de extração.

**Tabela 15.** Variação do pH e respetivas eficiências de adsorção para o diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno

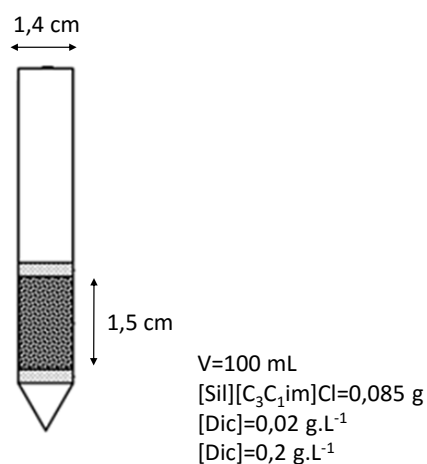
<b>pH</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
%EADic	88,08	94,81	72,36
%EANap	39,09	81,64	48,57
%EACet	4,16	45,83	21,65

Por análise da Figura 2 pode-se verificar que a pH=2 todos os fármacos estão maioritariamente não carregados, enquanto que para valores de pH superiores a 4, os 3 fármacos encontram-se maioritariamente numa forma carregada negativamente. Estes resultados indicam que o material apresenta uma maior eficiência de adsorção para

espécies carregadas, apesar de se ter que repetir estes ensaios, principalmente para os valores obtidos a pH =10.

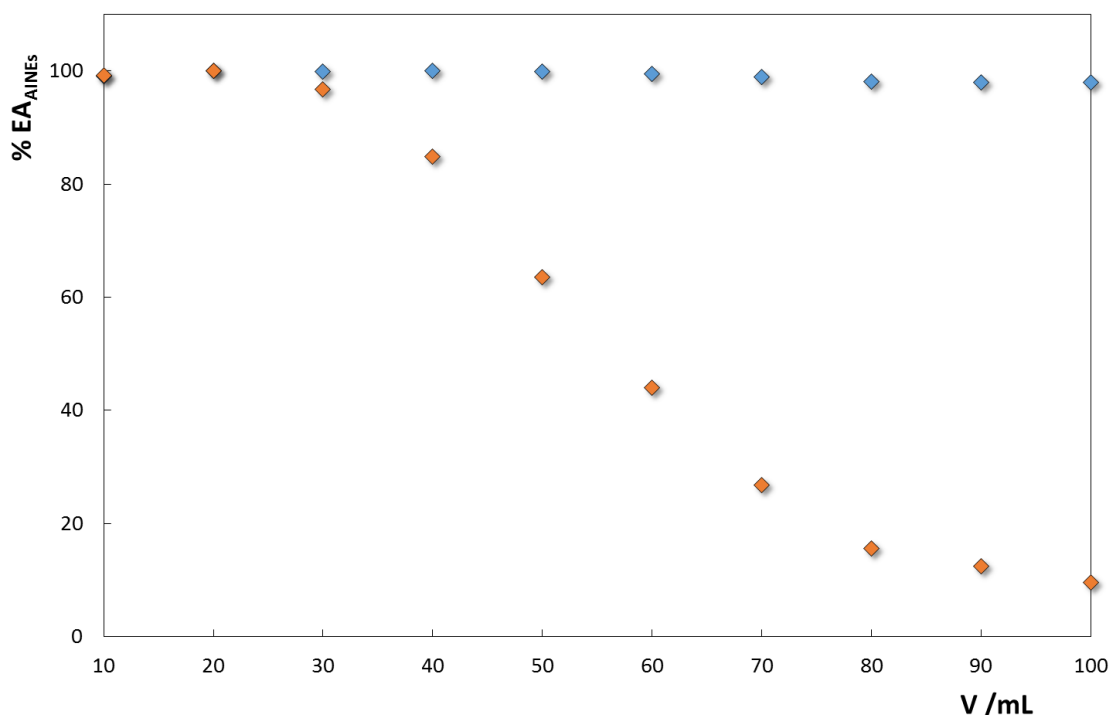
### 3.5. Adsorção em Coluna

De modo a avaliar a possibilidade de utilizar o material preparado para a adsorção de fármacos, efetuaram-se estudos adicionais recorrendo a adsorção em coluna. Na Figura 20 encontram-se as características principais da coluna assim como as concentrações de fármacos estudadas.



**Figura 20.** Esquema das dimensões da adsorção em coluna, volume, massa de sílica com LI e concentrações de diclofenaco estudadas.

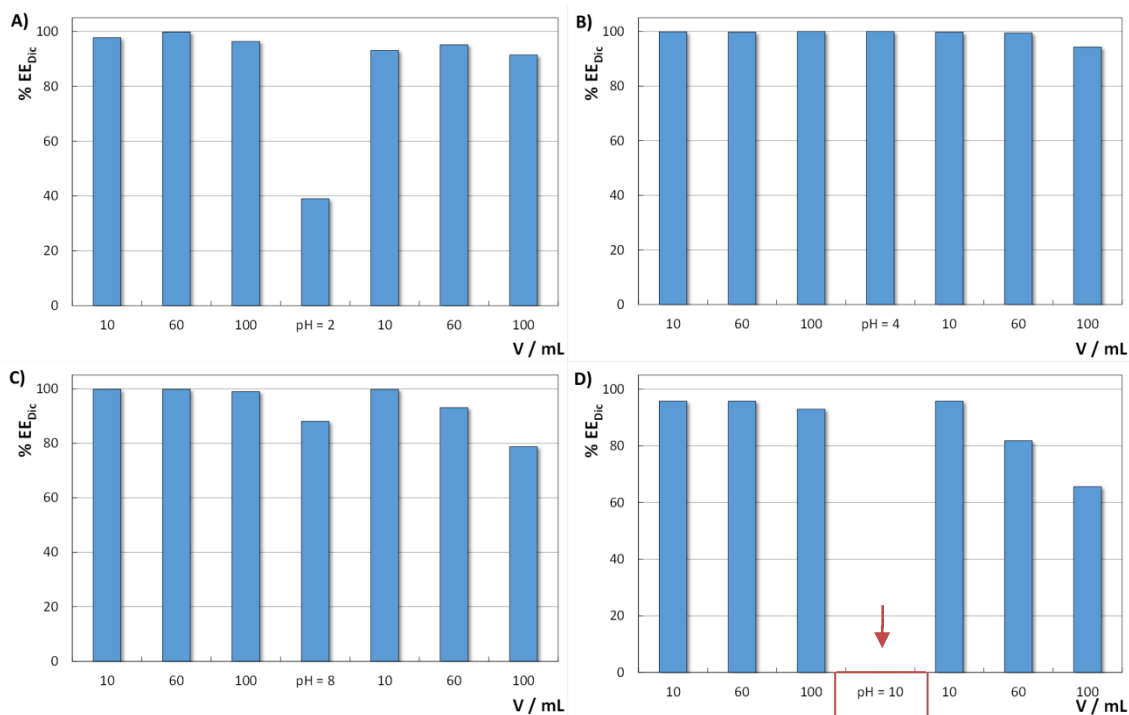
O diclofenaco foi o único fármaco testado com este novo procedimento, uma vez que é o fármaco mais detetado em meios aquosos [57] e o que apresenta melhores resultados no planeamento fatorial. Os resultados obtidos da eficiência de adsorção encontram-se apresentados na Figura 21.



**Figura 21.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) em função do volume de eluente com concentrações de diclofenaco de 0,02 g.L<sup>-1</sup> (◆) e 0,2 g.L<sup>-1</sup> (◆).

Pela análise da Figura 21, pode-se observar que para uma concentração de 0,02 g.L<sup>-1</sup> de diclofenaco, a eficiência de adsorção é máxima ao longo de todo o volume (100 mL) passado pelo material de sílica. Quanto ao diclofenaco com concentração de 0,2 g.L<sup>-1</sup> podem-se observar eficiências de extrações máximas no início (até 30 mL de eluente), mas que decrescem continuamente com o aumento de volume, o que se deve à saturação do material com o fármaco. Sabendo que nas águas residuais podem-se encontrar cerca de 2,5 µg.L<sup>-1</sup> de diclofenaco [2], e tendo em conta a saturação máxima da coluna obtida (que corresponde a 30 mL da solução de diclofenaco de 0,2 g.L<sup>-1</sup>), pode-se prever que em condições “ideais” conseguiríamos tratar aproximadamente 2400 L de água com 0,085 g de [Sil][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl, permitindo concluir que este processo pode ser vantajoso para aplicação no tratamento de águas residuais.

Por fim, realizaram-se vários ensaios de modo a avaliar a capacidade de regeneração do material utilizado, sílica modificada com LI. Na Figura 22 estão representadas as eficiências de adsorção antes e após a passagem da solução tamponizada.



**Figura 22.** Eficiência de adsorção do material para o diclofenaco (% EA<sub>Dic</sub>), antes e após a passagem da solução aquosa a diferentes valores de pH: A) pH = 2, B) pH = 4, C) pH = 8, e D) pH = 10.

Pela Figura 22 pode-se verificar que os melhores resultados foram obtidos com a solução tamponizada a pH 10, onde se verificou a remoção completa do fármaco adsorvido. Assim, pode-se concluir que uma solução tamponizada a pH 10 pode ser utilizada para a regeneração da [Si][C<sub>3</sub>C<sub>1</sub>im]Cl, apesar de serem ainda necessários estudos futuros, e em particular utilizando 30 mL da solução de diclofenaco de 0,2 g.L<sup>-1</sup>, pois com esta solução/volume pode-se garantir que se atingiu a saturação do material antes de se avaliar a sua regeneração.

**4.**

---

**Conclusão**





A realização deste trabalho permitiu provar que sílica modificada com líquidos iônicos é um material promissor para a remoção de poluentes persistentes, nomeadamente para a classe dos anti-inflamatórios não esteroides (diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno). Através dos resultados das cinéticas de adsorção, pode-se concluir que o tempo mínimo para adsorção máxima é de 1 hora. Posteriormente, e recorrendo a um planeamento fatorial  $2^2$ , foi possível estudar a interação das variáveis dependentes (concentração de fármaco e razão sólido-líquido) e demonstrar que ambas as variáveis afetam a eficiência de adsorção. Através de uma análise estatística identificaram-se as condições onde a eficiência de adsorção é máxima para cada fármaco, obtendo-se 94,7%, 77,0% e 34,5% para o diclofenaco ( $C=0,032$  e  $R(S/L)=0,85$ ), naproxeno ( $C=0,018$  e  $R(S/L)=1,8$ ) e cetoprofeno ( $C=0,018$  e  $R(S/L)=1,8$ ), respetivamente.

No final, efetuou-se um estudo de adsorção em coluna, com enchimento de  $[Si][C_3C_1im]Cl$ , de modo a projetar a utilização deste material no tratamento de águas residuais, onde 0,085 g de material permitiram a remoção completa de diclofenaco de 100 mL de água numa concentração de  $0,02\text{ g.L}^{-1}$  e de 30 mL de água numa concentração de  $0,2\text{ g.L}^{-1}$ . Este processo também demonstrou ser mais rápido e eficaz quando comparado com o procedimento anterior. Por fim, realizaram-se alguns estudos preliminares acerca da capacidade de regeneração e reutilização do material, onde se identificaram algumas condições promissoras, nomeadamente a utilização de uma solução aquosa a pH alcalino (pH=10) que permite a remoção completa do diclofenaco adsorvido na coluna.

Pode-se concluir que a utilização da  $[Si][C_3C_1im]Cl$  permite a remoção de fármacos de soluções aquosas para as condições otimizadas anteriormente descritas, sendo que é ainda necessário avaliar algumas condições para otimizar o processo.



**5.**

---

## **Referências**



- [1] K. Kümmerer, "Drugs in the environment: Emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources - A review," *Chemosphere*, vol. 45, no. 6–7, pp. 957–969, 2001.
- [2] T. Heberer, "Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data.," *Toxicol. Lett.*, vol. 131, pp. 5–17, 2002.
- [3] K. Kummerer, "The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use - present knowledge and future challenges," *J. Environ. Manage.*, vol. 90, no. 8, pp. 2354–2366, 2009.
- [4] K. Fent, A. A. Weston, and D. Caminada, "Ecotoxicology of human pharmaceuticals," *Aquat. Toxicol.*, vol. 76, no. 2, pp. 122–159, 2006.
- [5] C. G. Daughton and T. Ternes, "Pharmaceuticals and Personal Care Products in the Environment : Agents of Subtle Change ?," *Environ. Heal.*, vol. 107, pp. 907–938, 2010.
- [6] Y. Zhang, S. U. Geißen, and C. Gal, "Carbamazepine and diclofenac: Removal in wastewater treatment plants and occurrence in water bodies," *Chemosphere*, vol. 73, no. 8, pp. 1151–1161, 2008.
- [7] N. Corcoll, V. Acuña, D. Barceló, M. Casellas, H. Guasch, B. Huerta, M. Petrovic, L. Ponsatí, S. Rodríguez-Mozaz, and S. Sabater, "Pollution-induced community tolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in fluvial biofilm communities affected by WWTP effluents," *Chemosphere*, vol. 112, pp. 185–193, 2014.
- [8] J. Rivera-Utrilla, M. Sanchez-Polo, M. A. Ferro-Garcia, G. Prados-Joya, and R. Ocampo-Perez, "Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review," *Chemosphere*, vol. 93, no. 7, pp. 1268–1287, 2013.
- [9] A. M. Deegan, B. Shaik, K. Nolan, K. Urell, M. Oelgemöller, J. Tobin, and A. Morrissey, "Treatment options for wastewater effluents from pharmaceutical companies," *Int. J. Environ. Sci. Technol.*, vol. 8, no. 3, pp. 649–666, 2011.
- [10] A. Pal, K. Y. H. Gin, A. Y. C. Lin, and M. Reinhard, "Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects," *Sci. Total Environ.*, vol. 408, no. 24, pp. 6062–6069, 2010.
- [11] R. Salgado, J. P. Noronha, A. Oehmen, G. Carvalho, and M. A. M. Reis, "Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology," *Water Sci. Technol.*, vol. 62, no. 12, pp. 2862–2871, 2010.
- [12] J. Gröning, C. Held, C. Garten, U. Claußnitzer, S. R. Kaschabek, and M. Schlömann, "Transformation of diclofenac by the indigenous microflora of river sediments and identification of a major intermediate," *Chemosphere*, vol. 69, no. 4, pp. 509–516, 2007.
- [13] M. Ravina, L. Campanella, and J. Kiwi, "Accelerated mineralization of the drug Diclofenac via Fenton reactions in a concentric photo-reactor," *Water Res.*, vol. 36, no. 14, pp. 3553–3560, 2002.
- [14] T. A. Ternes, J. Stüber, N. Herrmann, D. McDowell, A. Ried, M. Kampmann, and B. Teiser, "Ozonation: A tool for removal of pharmaceuticals, contrast media and musk fragrances from wastewater?," *Water Res.*, vol. 37, no. 8, pp. 1976–1982, 2003.
- [15] R. Salgado, V. J. Pereira, G. Carvalho, R. Soeiro, V. Gaffney, C. Almeida, V. V. Cardoso,

- E. Ferreira, M. J. Benoliel, T. A. Ternes, A. Oehmen, M. A. M. Reis, and J. P. Noronha, "Photodegradation kinetics and transformation products of ketoprofen, diclofenac and atenolol in pure water and treated wastewater," *J. Hazard. Mater.*, vol. 244–245, pp. 516–527, 2013.
- [16] M. S. Diniz, R. Salgado, V. J. Pereira, G. Carvalho, A. Oehmen, M. A. M. Reis, and J. P. Noronha, "Ecotoxicity of ketoprofen, diclofenac, atenolol and their photolysis byproducts in zebrafish (*Danio rerio*)," *Sci. Total Environ.*, vol. 505, pp. 282–289, 2015.
- [17] M. Cleuvers, "Aquatic ecotoxicity of pharmaceuticals including the assessment of combination effects," *Toxicol. Lett.*, vol. 142, no. 3, pp. 185–194, 2003.
- [18] C. Gadipelly, A. Pérez-González, G. D. Yadav, I. Ortiz, R. Ibáñez, V. K. Rathod, and K. V. Marathe, "Pharmaceutical Industry Wastewater: Review of the Technologies for Water Treatment and Reuse," *Ind. Eng. Chem. Res.*, vol. 53, no. 29, pp. 11571–11592, 2014.
- [19] Y. A. Oktem, O. Ince, P. Sallis, T. Donnelly, and B. K. Ince, "Anaerobic treatment of a chemical synthesis-based pharmaceutical wastewater in a hybrid upflow anaerobic sludge blanket reactor," *Bioresour. Technol.*, vol. 99, no. 5, pp. 1089–1096, 2008.
- [20] D. S. Suman Raj and Y. Anjaneyulu, "Evaluation of biokinetic parameters for pharmaceutical wastewaters using aerobic oxidation integrated with chemical treatment," *Process Biochem.*, vol. 40, no. 1, pp. 165–175, 2005.
- [21] S. Castiglioni, R. Bagnati, R. Fanelli, F. Pomati, D. Calamari, and E. Zuccato, "Removal of pharmaceuticals in sewage treatment plants in Italy," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 40, no. 1, pp. 357–363, 2006.
- [22] A. Joss, E. Keller, A. C. Alder, A. Göbel, C. S. McArdell, T. Ternes, and H. Siegrist, "Removal of pharmaceuticals and fragrances in biological wastewater treatment," *Water Res.*, vol. 39, no. 14, pp. 3139–3152, 2005.
- [23] J. Radjenovic, M. Petrovic, and D. Barceló, "Analysis of pharmaceuticals in wastewater and removal using a membrane bioreactor," *Anal. Bioanal. Chem.*, vol. 387, no. 4, pp. 1365–1377, 2007.
- [24] S. A. Snyder, S. Adham, A. M. Redding, F. S. Cannon, J. DeCarolis, J. Oppenheimer, E. C. Wert, and Y. Yoon, "Role of membranes and activated carbon in the removal of endocrine disruptors and pharmaceuticals," *Desalination*, vol. 202, no. 1–3, pp. 156–181, 2007.
- [25] J. Hrubec, C. F. van Kreijl, C. F. H. Morra, and W. Slooff, "Treatment of municipal waste water by reverse osmosis and activated-carbon-removal of organic micropollutants and reduction of toxicity," *Sci. Total Environ.*, vol. 27, no. 1, pp. 71–88, 1983.
- [26] M. M. Huber, S. Canonica, G. Y. Park, and U. Von Gunten, "Oxidation of pharmaceuticals during ozonation and advanced oxidation processes," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 37, no. 5, pp. 1016–1024, 2003.
- [27] K. Ikehata and M. Gamal El-Din, "Degradation of Aqueous Pharmaceuticals by Ozonation and Advanced Oxidation Processes: A Review," *Ozone Sci. Eng.*, vol. 27, no. April, pp. 83–114, 2006.
- [28] M. Deborde and U. von Gunten, "Reactions of chlorine with inorganic and organic compounds during water treatment-Kinetics and mechanisms: A critical review," *Water Res.*, vol. 42, no. 1–2, pp. 13–51, 2008.

- [29] D. Simazaki, J. Fujiwara, S. Manabe, M. Matsuda, M. Asami, and S. Kunikane, "Removal of selected pharmaceuticals by chlorination, coagulation- sedimentation and powdered activated carbon treatment," *Water Sci. Technol.*, vol. 58, no. 5, pp. 1129–1135, 2008.
- [30] J. B. Quintana, R. Rodil, P. López-Mahía, S. Muniategui-Lorenzo, and D. Prada-Rodríguez, "Investigating the chlorination of acidic pharmaceuticals and by-product formation aided by an experimental design methodology," *Water Res.*, vol. 44, no. 1, pp. 243–255, 2010.
- [31] T. B. V. Dinis, H. Passos, D. L. D. Lima, V. I. Esteves, J. A. P. Coutinho, and M. G. Freire, "One-step extraction and concentration of estrogens for an adequate monitoring of wastewater using ionic-liquid-based aqueous biphasic systems," *Green Chem.*, vol. 17, no. 4, pp. 2570–2579, 2015.
- [32] H. F. Almeida, M. G. Freire, and I. M. Marrucho, "Improved Extraction of Fluoroquinolones with Recyclable Ionic-Liquid-based Aqueous Biphasic Systems," *Green Chem.*, pp. 2717–2725, 2016.
- [33] K. Ghandi, "A Review of Ionic Liquids , Their Limits and Applications," *Green Sustain. Chem.*, vol. 4, no. February, pp. 44–53, 2014.
- [34] J. P. Hallett and T. Welton, "Room-temperature ionic liquids: Solvents for synthesis and catalysis. 2," *Chem. Rev.*, vol. 111, no. 5, pp. 3508–3576, 2011.
- [35] K. R. Seddon, "Ionic Liquids: A taste of the future," *Nat. Mater.*, vol. 2, p. 363, 2003.
- [36] X. Wan, M. Tian, and K. H. Row, "Ionic liquid-modified silica as a new stationary phase for chromatographic separation," *J. Anal. Chem.*, vol. 65, no. 8, pp. 798–802, 2010.
- [37] L. Vidal, M. L. Riekkola, and A. Canals, "Ionic liquid-modified materials for solid-phase extraction and separation: A review," *Anal. Chim. Acta*, vol. 715, pp. 19–41, 2012.
- [38] M. Zhang, A. K. Mallik, M. Takafuji, H. Ihara, and H. Qiu, "Versatile ligands for high-performance liquid chromatography: An overview of ionic liquid-functionalized stationary phases," *Anal. Chim. Acta*, vol. 887, pp. 1–16, 2015.
- [39] F. Fontanals, Núria, Borrull and R. M. Marce, "Ionic liquids in solid-phase extraction," vol. 41, pp. 15–26, 2012.
- [40] A. Balk, U. Holzgrabe, and L. Meinel, "'Pro et contra' ionic liquid drugs - Challenges and opportunities for pharmaceutical translation.," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 94, pp. 291–304, 2015.
- [41] W. Bi, J. Zhou, and K. H. Row, "Solid phase extraction of lactic acid from fermentation broth by anion-exchangeable silica confined ionic liquids," *Talanta*, vol. 83, no. 3, pp. 974–979, 2011.
- [42] A. H. Tamboli, A. A. Chaugule, F. A. Sheikh, W. J. Chung, and H. Kim, "Synthesis, characterization, and application of silica supported ionic liquid as catalyst for reductive amination of cyclohexanone with formic acid and triethyl amine as hydrogen source," *Cuihua Xuebao/Chinese J. Catal.*, vol. 36, no. 8, pp. 1365–1371, 2015.
- [43] Y. Wang, M. Tian, W. Bi, and H. R. Kyung, "Application of ionic liquids in high performance reversed-phase chromatography," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 10, no. 6, pp. 2591–2610, 2009.
- [44] G. Tian, T. Zhang, Y. Zhang, and Y. Ito, "Separation of tanshinones from Salvia



- multiorrhiza Bunge by multidimensional counter-current chromatography,” *J. Chromatogr. A*, vol. 945, no. 1–2, pp. 281–285, 2002.
- [45] G. Fang, J. Chen, J. Wang, J. He, and S. Wang, “N-Methylimidazolium ionic liquid-functionalized silica as a sorbent for selective solid-phase extraction of 12 sulfonylurea herbicides in environmental water and soil samples,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1217, no. 10, pp. 1567–1574, 2010.
- [46] M. Li, P. J. Pham, T. Wang, C. U. Pittman, and T. Li, “Selective extraction and enrichment of polyunsaturated fatty acid methyl esters from fish oil by novel ??-complexing sorbents,” *Sep. Purif. Technol.*, vol. 66, no. 1, pp. 1–8, 2009.
- [47] D. Cherik, M. Benali, and K. Louhab, “Occurrence, ecotoxicology, removal of diclofenac by adsorption on activated carbon and biodegradation and its effect on bacterial community: A review,” *World Sci. News*, vol. 16, pp. 116–144, 2015.
- [48] EU, “Diretiva 2013/39/UE do parlamento Europeu e do conselho.”Disponível em: [opa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:32013L0039](http://opa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:32013L0039)
- [49] UE, “Decisão de execução (UE) 2015/495 da comissão.”Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=OJ:L:2015:078:TOC>
- [50] N. Vieno and M. Sillanpää, “Fate of diclofenac in municipal wastewater treatment plant — A review,” *Environ. Int.*, vol. 69, pp. 28–39, 2014.
- [51] M. Petrović, M. D. Hernando, M. S. Díaz-Cruz, and D. Barceló, “Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the analysis of pharmaceutical residues in environmental samples: A review,” *J. Chromatogr. A*, vol. 1067, no. 1–2, pp. 1–14, 2005.
- [52] E. Larsson, A. Rabayah, and J. Å. Jönsson, “Sludge Removal of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs during Wastewater Treatment Studied by Direct Hollow Fiber Liquid Phase Microextraction,” vol. 2013, no. September, pp. 946–955, 2013.
- [53] M. Gavrilescu, K. Demnerová, J. Aamand, S. Agathos, and F. Fava, “Emerging pollutants in the environment: Present and future challenges in biomonitoring, ecological risks and bioremediation,” *N. Biotechnol.*, vol. 32, no. 1, pp. 147–156, 2015.
- [54] A. D. Coelho, C. Sans, A. Agüera, M. J. Gomez, S. Esplugas, and M. Dezotti, “Effects of ozone pre-treatment on diclofenac: Intermediates, biodegradability and toxicity assessment,” *Sci. Total Environ.*, vol. 407, no. 11, pp. 3572–3578, 2009.
- [55] J. L. Oaks, M. Gilbert, M. Z. Virani, R. T. Watson, C. U. Meteyer, B. a Rideout, H. L. Shivaprasad, S. Ahmed, M. J. I. Chaudhry, M. Arshad, S. Mahmood, A. Ali, and A. A. Khan, “Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan,” *Nature*, vol. 427, no. 6975, pp. 630–633, 2004.
- [56] M. E. DeLorenzo and J. Fleming, “Individual and mixture effects of selected pharmaceuticals and personal care products on the marine phytoplankton species *Dunaliella tertiolecta*,” *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, vol. 54, no. 2, pp. 203–210, 2008.
- [57] P. De Voogt, M. L. Janex-Habibi, F. Sacher, L. Puijker, and M. Mons, “Development of a common priority list of pharmaceuticals relevant for the water cycle,” *Water Sci. Technol.*, vol. 59, no. 1, pp. 39–46, 2009.
- [58] PubChem – Open chemistry database. Disponível em: [pubchem.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)

- [59] ChemSpider – Search and share chemistry. Disponível em: [chemspider.com](http://chemspider.com)
- [60] H. Qiu, S. Jiang, and X. Liu, “N -Methylimidazolium anion-exchange stationary phase for high-performance liquid chromatography,” vol. 1103, pp. 265–270, 2006.



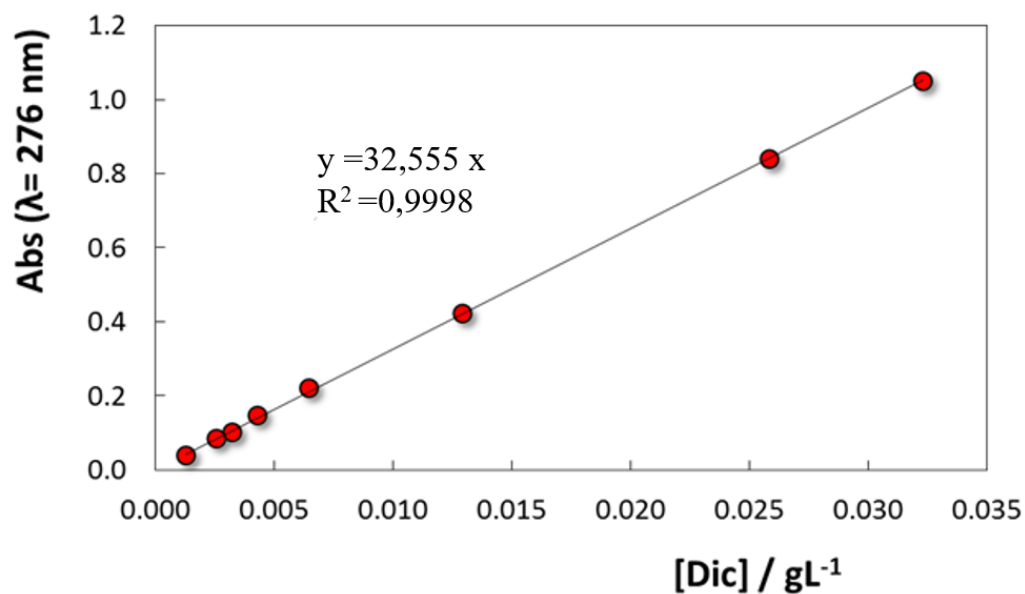
**6.**

---

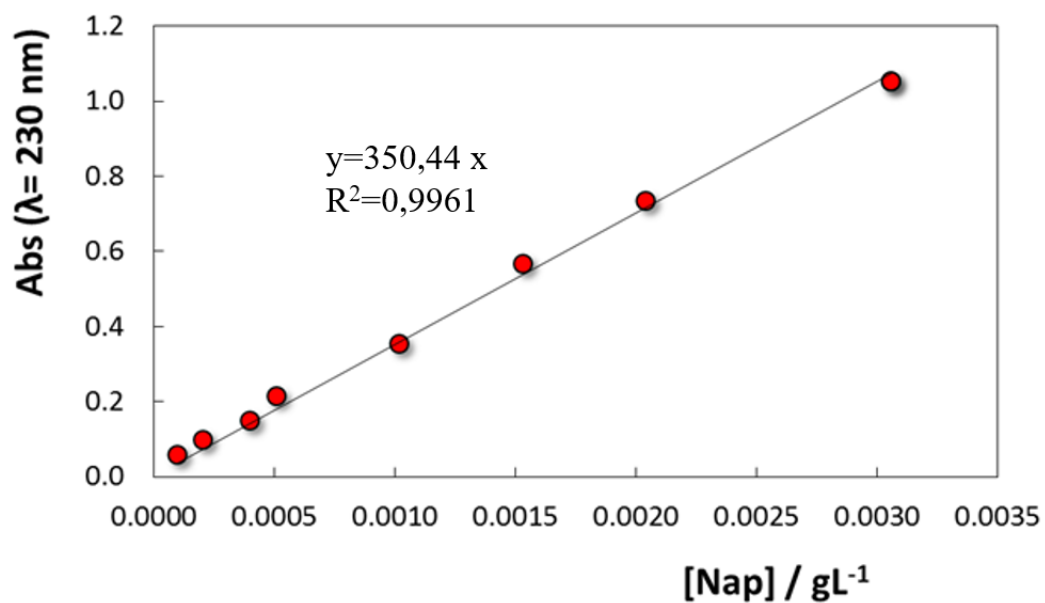
**Anexos**



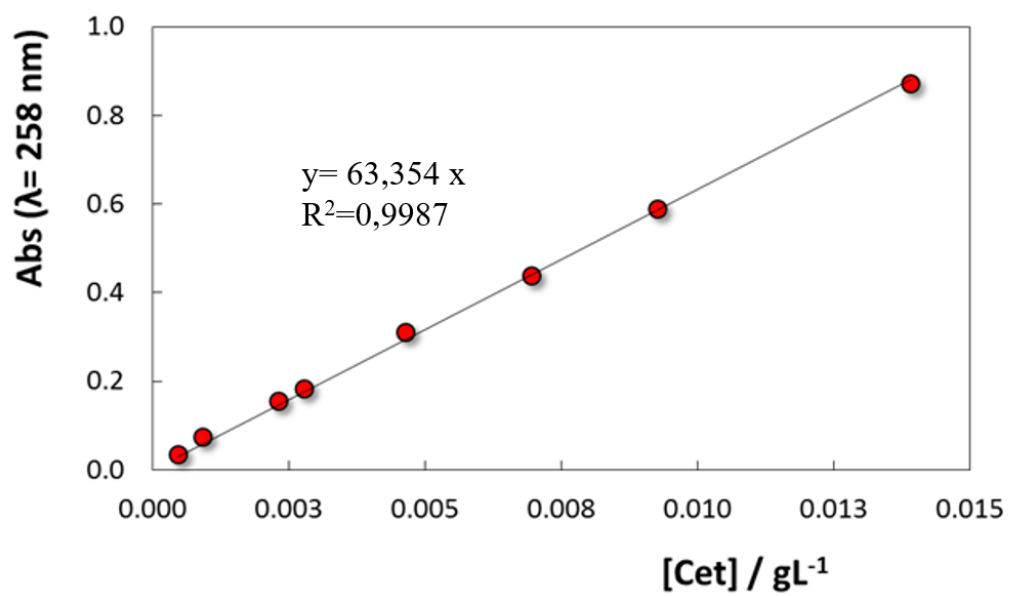
### A. Curvas de Calibração



**Figura 23.** Reta de calibração para o diclofenaco.



**Figura 24.** Reta de calibração para o naproxeno.



**Figura 25.** Reta de calibração para o cetoprofeno.

## B. Eficiência de adsorção do material para AINES

**Tabela 16.** Valores de eficiência de adsorção do material para diclofenaco, naproxeno e cetoprofeno ao longo do tempo

t / min	% EA <sub>Dic</sub>	% EA <sub>Nap</sub>	% EA <sub>Cet</sub>
0	0,0	0,0	0,0
1	39,3	34,3	19,9
2	48,6	36,6	22,3
3	50,4	44,9	23,3
4	52,8	43,5	24,0
5	56,8	48,9	25,3
6	59,3	50,2	24,9
7	60,5	49,5	26,6
8	61,0	51,7	24,7
9	58,3	52,1	25,7
10	60,0	51,4	28,1
15	69,2	56,6	28,0
30	80,5	61,3	30,3
45	84,7	66,2	29,6
60	87,4	66,2	31,1
120	90,1	67,2	32,2
180	89,7	66,2	31,1



**Tabela 17.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) do material em função da concentração do diclofenaco.

[Dic] / g.L <sup>-1</sup> ± σ	% (EA <sub>Dic</sub> ± σ)
0,002 ± 0,00	72,2 ± 1,46
0,003 ± 0,00	73,6 ± 3,52
0,008 ± 0,00	88,2 ± 1,10
0,010 ± 0,00	88,7 ± 0,91
0,014 ± 0,00	88,9 ± 0,16
0,023 ± 0,00	89,7 ± 0,84
0,023 ± 0,00	92,4 ± 0,38
0,071 ± 0,00	69,2 ± 1,36
0,125 ± 0,00	46,5 ± 4,71
0,176 ± 0,00	32,8 ± 3,23
0,225 ± 0,00	27,3 ± 1,98
0,237 ± 0,01	23,8 ± 0,83
0,350 ± 0,00	17,1 ± 0,75
0,447 ± 0,01	12,8 ± 0,24
0,464 ± 0,00	12,5 ± 0,93

**Tabela 18.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) do material para o diclofenaco em função da razão sólido-líquido.

R (S/L) ± σ	% (EA <sub>Dic</sub> ± σ)
0,11 ± 0,01	61,1 ± 1,86
0,12 ± 0,00	69,7 ± 2,35
0,17 ± 0,00	81,9 ± 1,57
0,18 ± 0,01	84,9 ± 3,31
0,24 ± 0,00	91,8 ± 3,31
0,25 ± 0,01	87,4 ± 0,86
0,25 ± 0,01	92,3 ± 0,00
0,31 ± 0,00	94,4 ± 0,97
0,50 ± 0,01	94,5 ± 0,42

$0,52 \pm 0,02$	$95,8 \pm 0,17$
$1,05 \pm 0,01$	$92,1 \pm 0,31$
$1,47 \pm 0,06$	$91,6 \pm 0,51$
$1,9 \pm 0,04$	$91,6 \pm 0,61$
$2,43 \pm 0,02$	$91,5 \pm 0,00$

**Tabela 19.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Nap</sub>) do material em função da concentração do naproxeno.

<b>[Nap] / g.L<sup>-1</sup> ± σ</b>	<b>% EA<sub>Nap</sub> ± σ</b>
$0,001 \pm 0,00$	$48,7 \pm 3,83$
$0,003 \pm 0,00$	$53,2 \pm 0,91$
$0,004 \pm 0,00$	$60,7 \pm 0,27$
$0,007 \pm 0,00$	$63,8 \pm 0,00$
$0,010 \pm 0,00$	$68,3 \pm 1,03$
$0,011 \pm 0,00$	$67,1 \pm 1,14$
$0,014 \pm 0,00$	$64,3 \pm 2,21$
$0,015 \pm 0,00$	$55,9 \pm 0,66$
$0,020 \pm 0,00$	$55,8 \pm 1,64$
$0,025 \pm 0,00$	$69,2 \pm 1,61$

**Tabela 20.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Nap</sub>) do material para o naproxeno em função da razão sólido-líquido.

<b>R (S/L) ± σ</b>	<b>% (EA<sub>Nap</sub> ± σ)</b>
$0,11 \pm 0,01$	$47,0 \pm 2,60$
$0,11 \pm 0,00$	$41,2 \pm 0,38$
$0,13 \pm 0,00$	$45,5 \pm 1,65$

$0,19 \pm 0,00$	$53,2 \pm 2,92$
$0,26 \pm 0,01$	$61,3 \pm 0,37$
$0,27 \pm 0,01$	$57,8 \pm 0,00$
$0,50 \pm 0,01$	$67,9 \pm 0,87$
$0,52 \pm 0,00$	$65,8 \pm 0,00$
$0,55 \pm 0,03$	$66,3 \pm 1,51$
$0,67 \pm 0,02$	$67,8 \pm 2,06$
$1,00 \pm 0,01$	$71,9 \pm 0,12$
$1,55 \pm 0,03$	$71,5 \pm 0,75$
$2,04 \pm 0,01$	$67,0 \pm 0,87$
$2,51 \pm 0,01$	$60,7 \pm 0,50$

**Tabela 21.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Cet</sub>) do material em função da concentração do cetoprofeno.

$[\text{Cet}] / \text{g.L}^{-1} \pm \sigma$	% (EA <sub>Cet</sub> $\pm \sigma$ )
$0,005 \pm 0,00$	$30,1 \pm 1,03$
$0,006 \pm 0,00$	$29,6 \pm 0,97$
$0,011 \pm 0,00$	$30,2 \pm 0,40$
$0,018 \pm 0,00$	$28,5 \pm 0,25$
$0,021 \pm 0,00$	$28,2 \pm 1,08$
$0,023 \pm 0,00$	$28,3 \pm 6,31$
$0,028 \pm 0,00$	$34,1 \pm 0,00$
$0,031 \pm 0,00$	$33,6 \pm 1,84$
$0,034 \pm 0,00$	$30,5 \pm 0,67$
$0,041 \pm 0,00$	$30,0 \pm 0,55$
$0,044 \pm 0,00$	$28,1 \pm 1,30$
$0,046 \pm 0,00$	$28,4 \pm 3,09$

**Tabela 22.** Valores de eficiência de adsorção (%EA<sub>Cet</sub>) do material para o cetoprofeno em função da razão sólido-líquido.

<b>R (S/L) ± σ</b>	<b>% EA<sub>Cet</sub> ± σ</b>
0,13 ± 0,01	24,8 ± 0,87
0,18 ± 0,00	27,0 ± 0,33
0,26 ± 0,01	29,5 ± 0,11
0,26 ± 0,00	30,2 ± 0,40
0,51 ± 0,02	33,6 ± 0,34
0,54 ± 0,04	34,1 ± 0,33
1,01 ± 0,05	35,8 ± 0,56
1,11 ± 0,05	38,8 ± 0,87
2,09 ± 0,01	39,8 ± 0,00
5,04 ± 0,00	43,6 ± 0,11
7,50 ± 0,03	40,5 ± 0,89
10,10 ± 0,02	46,1 ± 0,56
14,88 ± 0,00	43,7 ± 0,00

**Tabela 23.** Valores do planeamento fatorial 2<sup>2</sup> do diclofenaco.

<b>[Dic]/ g.L<sup>-1</sup></b>	<b>R (S/L)</b>	<b>%EA<sub>Dic</sub></b>
0,0080	0,3500	63,8
0,0320	0,3500	91,9
0,0080	1,3500	88,1
0,0320	1,3500	93,7
0,0031	0,8500	80,0
0,0369	0,8500	94,3
0,0200	0,1450	78,6
0,0200	1,5550	91,6
0,0200	0,8500	93,3
0,0200	0,8500	93,3
0,0200	0,8500	92,7

**Tabela 24.** Valores do planejamento fatorial 2<sup>2</sup> do naproxeno

<b>[Nap] / g.L<sup>-1</sup></b>	<b>R (S/L)</b>	<b>% EA<sub>Nap</sub></b>
0,0040	0,3500	56,2
0,0140	0,3500	64,2
0,0040	1,3500	64,5
0,0140	1,3500	77,3
0,0020	0,8500	49,8
0,0161	0,8500	71,0
0,0090	0,1450	48,2
0,0090	1,5550	71,1
0,0090	0,8500	63,1
0,0090	0,8500	63,6
0,0090	0,8500	64,9

**Tabela 25.** Valores do planejamento fatorial 2<sup>2</sup> do cetoprofeno

<b>[Cet] / g.L<sup>-1</sup></b>	<b>R (S/L)</b>	<b>% EA<sub>Cet</sub></b>
0,0060	0,3500	28,42
0,0240	0,3500	29,41
0,0060	1,3500	32,43
0,0240	1,3500	33,33
0,0023	0,8500	24,29
0,0277	0,8500	30,99
0,0150	0,1450	29,54

0,0150	1,5550	35,37
0,0150	0,8500	33,16
0,0150	0,8500	33,69
0,0150	0,8500	32,76

**Tabela 26.** Eficiência de adsorção (%EA<sub>Dic</sub>) em função do volume de eluente com concentrações de diclofenaco de 0,02 g.L<sup>-1</sup> e 0,2 g.L<sup>-1</sup>.

[Dic] /g.L <sup>-1</sup>	0,02	0,20
V / mL	% EA <sub>Dic</sub>	% EA <sub>Dic</sub>
0	0,0	0,0
10	99,1	99,2
20	100,0	100,0
30	99,8	96,8
40	100,0	84,8
50	99,8	63,6
60	99,4	44,0
70	98,9	26,8
80	98,2	15,6
90	98,0	12,4
100	98,0	9,6

### C. Exemplos de Cálculo para a Determinação do Ponto Ótimo

$$y = \beta_0 + \sum \beta_i x_i + \sum \beta_{ii} x_i^2 + \sum_{i < j} \beta_{ij} x_i x_j$$

$$y = \%EA$$

$$x_i = C$$

$$x_j = R(S/L)$$

#### C.1. Diclofenaco

Através da equação 6 e da Tabela 7 relativa aos coeficientes de regressão do diclofenaco, obteve-se a seguinte equação:

$$\begin{aligned} \%EA_{Dic} = & 3,39E + 01 + 2,32E + 03 \times C + -2,39E + 04 \times C^2 + 6,03E + 01 \times R(S/L) \\ & + -1,79E + 01 \times R(S/L)^2 + -9,39E + 02 \times C \times R(S/L) \end{aligned}$$

Aplicando a derivada parcial em relação a C e a R (S/L) e igualando a zero fica:

$$\frac{d \%EA}{d C} = 2,32E + 03 - 2 \times 2,39E + 04 \times C + -9,39E + 02 \times R(S/L)$$

$$\frac{d \%EA}{d R(S/L)} = 6,03E + 01 + 2 \times -1,79E + 01 \times R(S/L) + -9,39E + 02 \times C$$

$$\begin{cases} 2,32E + 03 - 2 \times 2,39E + 04 \times C - 9,39E + 02 \times R(S/L) = 0 \\ 6,03E + 01 + 2 \times -1,79E + 01 \times R(S/L) - 9,39E + 02 \times C = 0 \end{cases}$$

$$\begin{cases} C = \frac{6,03E + 01 + 2 \times -1,79E + 01 \times R(S/L)}{9,39E + 02} \\ R(S/L) = \frac{2,32E + 03 - 2 \times 2,39E + 04 \times C}{9,39E + 02} \end{cases}$$

$$\begin{cases} C = 0,032 \\ R(S/L) = 0,85 \end{cases}$$

## C.2. Cetoprofeno

Através da equação 8 e da Tabela 13 relativa aos coeficientes de regressão do cetoprofeno obteve-se a seguinte equação:

$$\begin{aligned} \%EA_{Cet} = & 1,97E + 01 + 1,12E + 03 \times C + -3,18E + 04 \times C^2 + 5,2E + 00 \times R(S/L) \\ & + -6,00E - 01 \times R(S/L)^2 - 5,30E + 00 \times C \times R(S/L) \end{aligned}$$

Aplicando a derivada parcial em relação a C e a R (S/L) e igualando a zero fica:

$$\frac{d \%EA}{d C} = 1,12E + 03 - 2 \times 3,18E + 04 \times C - 5,30E + 00 \times R(S/L)$$

$$\frac{d \%EA}{d R(S/L)} = 5,2E + 00 + 2 \times -5,2E + 00 \times R(S/L) + -5,30E + 00 \times C$$

$$\begin{cases} C = 0,018 \\ R(S/L) = 4,10 \end{cases}$$